目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤処方の開発 5
2.7.1.1.1.1　物理化学的特性及び組成 5
2.7.1.1.1.2　製剤処方開発 7
2.7.1.1.2　分析法 10
2.7.1.1.2.1　薬物濃度測定に用いた生体試料分析法のバリデーション 10
2.7.1.1.2.2　抗薬物抗体分析法のバリデーション 12
2.7.1.1.2.3　中和抗体分析法のバリデーション 13
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.1.2.1　薬物濃度測定に用いた生体試料分析法の結果 14
2.7.1.2.2　抗薬物抗体分析の結果 14
2.7.1.2.2.1　健康被験者を対象とした第 1 相 HZNP-TEP-102 試験の抗薬物抗体分析の結果 15
2.7.1.2.2.2　活動性 TED 患者を対象とした第 2 相 TED01RV 試験の抗薬物抗体分析の結果 15
2.7.1.2.2.3　活動性 TED 患者を対象とした第 3 相 OPTIC 試験の抗薬物抗体分析の結果 15
2.7.1.2.2.4　活動性 TED 患者を対象とした第 3 相 OPTIC-X 試験の抗薬物抗体分析の結果 16
2.7.1.2.2.5　活動性 TED 患者を対象とした第 3 相 OPTIC-J 試験の抗薬物抗体分析の結果 17
2.7.1.2.2.6　抗薬物抗体分析の結論 17
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.1.4　結論 18
2.7.1.5　参考文献 18
2.7.1.6　付録 18

表目次

表 2.7.1-1　テプロツムマブの物理化学的特性 6
表 2.7.1-2　第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）、第 2 相試験（TED01RV 試験）、第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）、及び第 4 相試験（HZNP-TED-403 試験）で使用した及び市販予定のテプロツムマブ製剤の組成 6
表 2.7.1-3　活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）で用いたテプロツムマブ製剤の規格 8
表 2.7.1-4　健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）及び活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）で用いたテプロツムマブ製剤の規格 9
表 2.7.1-5　QC 試料の結果に基づく各試験で使用した分析法の精度及び真度 14

表 2.7.1-6　活動性 TED 患者を対象とした OPTIC 試験でのスクリーニング検査及び確認検査結果（被験者番号 [redacted]） 16
表 2.7.1-7　臨床試験で使用したテプロツムマブのロット番号 18
表 2.7.1-8　血清中テプロツムマブ濃度測定に用いた生体試料分析法のライフサイクル 19
表 2.7.1-9　血清中テプロツムマブ濃度測定に用いた生体試料分析法の要約 20
表 2.7.1-10　ADA 検出に用いた生体試料分析法のライフサイクル 28
表 2.7.1-11　ADA 検出に用いた生体試料分析法の要約 30

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
β-gal	β-galactosidase	β-ガラクトシダーゼ
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CSR	clinical study report	治験総括報告書
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓細胞
IGF-1	insulin-like growth factor-1	インスリン様成長因子-1
IGF-2	insulin-like growth factor-2	インスリン様成長因子-2
IGF-1R	insulin-like growth factor-1 receptor	インスリン様成長因子-1 受容体
IgG-1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
ISS	Integrated Summary of Safety	—
IV	intravenous(ly)	静脈内
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
PC	positive control	陽性対照
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QC	quality control	—
SC	subcutaneous(ly)	皮下
TED	thyroid eye disease	甲状腺眼症

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

テプロツムマブは、インスリン様成長因子-1 受容体（IGF-1R）を阻害する完全ヒト型免疫グロブリン G1（IgG-1）モノクローナル抗体（mAb）である。テプロツムマブは、IGF-1R に高親和性に結合し、薬理学的及び機能的阻害剤として作用することで、その内因性リガンド［インスリン様成長因子-1（IGF-1）及びインスリン様成長因子-2（IGF-2)］による IGF-1R の活性化を阻害するとともに、受容体の内在化を誘導する。

テプロツムマブのヒト可変領域は、遺伝子組換え IGF-1R タンパク質で免疫されたトランスジェニック HCo7 マウスから採取したハイブリドーマに由来する。本抗体は 2 つのヘテロ二量体から構成され、それぞれ H 鎖と L 鎖のポリペプチド鎖から構成されている。これら 4 本のペプチド鎖はジスルフィド結合により連結している。チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株 CHO-DG44 を用いて、安定な抗体産生細胞株を樹立した。

テプロツムマブ製剤は防腐剤を含まない無菌の凍結乾燥粉末であり、静脈内（IV）投与前に注射用水に再溶解し、さらに希釈する。テプロツムマブ製剤は 20 mL のバイアルに充てんして提供され、バイアル中にはテプロツムマブ 500 mg 並びにトレハロース 993 mg、L-ヒスチジン 7.82 mg、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物 33.43 mg、及びポリソルベート 20（w/v）1.05 mg を含有する。甲状腺眼症（TED）患者でのテプロツムマブの推奨用量は、初回投与では 10 mg/kg、その後の投与では 3 週間ごとに 20 mg/kg とし、合計 8 回 IV 投与する。初回及び 2 回目は、90 分かけて IV 投与し、忍容性が良好な場合、それ以降は 60 分かけて IV 投与する。製剤特性を 2.7.1.1.1 に示す。

本概要では、TED を効能効果とするテプロツムマブの製造販売承認申請のため、テプロツムマブの生物薬剤学的特性を要約した。

TED に対するテプロツムマブの有効性及び安全性を評価した臨床試験の概要を［5.2］に示す。第 2 相試験（TED01RV 試験)、第 3 相試験［HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験)、HZNP-TEP-302（OPTIC-X 試験)、及び HZNP-TEP-303 試験（OPTIC-J 試験)］、及び健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）の血清試料中のテプロツムマブ濃度を測定するために用いた生体試料分析法を 2.7.1.1.2.1 に、抗テプロツムマブ抗体を検出するために用いた生体試料分析法を 2.7.1.1.2.2 及び各試験の治験総括報告書（CSR）に示す。血清試料中のテプロツムマブに対する中和抗体を検出するために用いた生体試料分析法を 2.7.1.1.2.3 に示す。本申請時点で、いずれの臨床試験でも抗薬物抗体（ADA）の発現割合が極めて低いため、中和抗体を測定していない。

血清試料中のテプロツムマブ濃度の測定に用いた生体試料分析法の開発及びバリデーションについて以下に要約した。

- 活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）では、血清中テプロツムマブ濃度の測定法として、酵素結合免疫吸着測定（ELISA）法を用いた。本分析法のヒト血清中テ

プロツムマブ濃度の定量範囲は 76.3～1280 ng/mL であり、[redacted]社によって開発され、バリデートされた（2.7.1.1.2.1.1、表 2.7.1-8 Method validation #2）。

- 活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験）では、血清中テプロツムマブ濃度の測定法として、電気化学発光（ECL）法を用いた。本分析法は、テプロツムマブをより広い定量範囲（10～4000 ng/mL）で検出するため、テプロツムマブ特異的な抗体を捕捉試薬及び検出試薬として用い、[redacted]社によって開発され、バリデートされた（2.7.1.1.2.1.2、表 2.7.1-8 Method validation #3）。本 ECL 法は、[redacted]社に移管され、独自にバリデートされた。
- 健康被験者を対象とした第 1 相 HZNP-TEP-102 試験及び活動性 TED 患者を対象とした第 3 相 OPTIC-J 試験では、血清中テプロツムマブ濃度の測定法として、[redacted]社でバリデートされた ECL 法を用いた（2.7.1.1.2.1.3、表 2.7.1-8 Method validation #4）。本 ECL 法は、慢性 TED 患者を対象とした海外第 4 相 HZNP-TED-403 試験でも用いられた（日本でのテプロツムマブの承認申請では慢性 TED を適応症に含めていない）。HZNP-TED-403 試験の血清中テプロツムマブ濃度のデータを母集団薬物動態（PK）解析に用いた。

血清試料中の抗テプロツムマブ抗体の検出に用いた生体試料分析法の開発及びバリデーションについて以下に要約した。

- 活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）では、抗テプロツムマブ抗体の検出法として、ECL 法を用いた。本分析法は、[redacted]社によって開発され、バリデートされた（2.7.1.1.2.2.1、表 2.7.1-10 Method validation #1）。
- 活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験）では、抗テプロツムマブ抗体の検出法として、ECL 法を用いた。本分析法は、[redacted]社によって開発され、バリデートされた（2.7.1.1.2.2.2、表 2.7.1-10 Method validation #2）。本 ECL 法は、[redacted]社に移管され、独自にバリデートされた。
- 第 1 相 HZNP-TEP-102 試験及び第 3 相 OPTIC-J 試験では、抗テプロツムマブ抗体の検出法として、[redacted]社でバリデートされた ECL 法を用いた（2.7.1.1.2.2.3、表 2.7.1-10 Method validation #3）。

血清試料中のテプロツムマブに対する中和抗体を検出するために用いた生体試料分析法は[redacted]社によって開発され、バリデートされた（2.7.1.1.2.3、表 2.7.1-10 Method validation #4）。本分析法は、[redacted]（[redacted]）社に移管され、独自にバリデートされた（2.7.1.1.2.3、表 2.7.1-10 Method validation #5）。

2.7.1.1.1　製剤処方の開発

2.7.1.1.1.1　物理化学的特性及び組成

テプロツムマブ分子は、2 つのヘテロ二量体から構成され、それぞれ H 鎖と L 鎖のポリペプチド鎖から構成されている。これら 4 本のペプチド鎖はジスルフィド結合により連結している。L 鎖はそれぞれ 215 個のアミノ酸残基から構成され、H 鎖はそれぞれ 448 個のアミノ酸残基から構成される。抗体の質量は約 148 kDa である。

健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）、並びに活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）及び第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）で用いたテプロツムマブ製剤は防腐剤を含まない無菌の白色～灰白色の凍結乾燥粉末で、IV 投与前に再溶解し、さらに希釈される。市販予定製剤は、第 1 相試験、第 2 相試験、及び第 3 相試験で用いた製剤と同一処方で含量 500 mg／バイアルで製造される予定である。HZNP-TEP-403 試験も同じ製剤を用いた。

テプロツムマブの一般的な物理化学的特性を表 2.7.1-1 に示す。テプロツムマブ製剤の組成を表 2.7.1-2 に示す。テプロツムマブの分子特性及び物理化学的特性の詳細については、［3.2.S.3.1］を参照のこと。

表 2.7.1-1　テプロツムマブの物理化学的特性

Chemical Name	Immunoglobulin G1 anti-(human insulin-like growth factor 1 receptor) (human monoclonal heavy chain), disulfide with human monoclonal light chain, dimer
Generic Name	Teprotumumab
Associated Names (Company Drug Codes)	HZN-001; RV 001; R1507; RO4858696
INN (International Nonproprietary Name)	Teprotumumab
JAN (Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals)	Teprotumumab (Genetical Recombination)
Chemical Structure	H2L2 polypeptide structure consisting of 2 light chains and 2 heavy chains held together by disulfide bonds
Molecular Weight	Approximately 148 kDa
Isoelectric Point	>8
pH	5.5
Amino Acid Residues	215 (light chain), 448 (heavy chain)

Abbreviations:　H2L2 = heavy chain light chain; kDa = kilodalton(s).

表 2.7.1-2　第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）、第 2 相試験（TED01RV 試験）、第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）、及び第 4 相試験（HZNP-TED-403 試験）で使用した及び市販予定のテプロツムマブ製剤の組成

Material	Minimum Amount per Vial	Function
Teprotumumab	500 mg[a]	Active
L-Histidine, USP/Ph. Eur./JP	7.82 mg	Buffer
L-Histidine hydrochloride, monohydrate, Ph. Eur	33.43 mg	Buffer
α, α – Trehalose, NF/Ph. Eur./JP	993 mg	Bulking agent, tonicity agent
Polysorbate 20, NF/Ph. Eur./JPE	1.05 mg	Surfactant

Abbreviations:　JP = Japanese Pharmacopoeia; JPE = Japanese Pharmaceutical Excipients; NF = National Formulary; Ph. Eur. = European Pharmacopoeia; USP = United States Pharmacopoeia.

a)　Phase 2 studies used same formulation at a concentration of 25 mg/mL, in a 5.3 mL vial.

2.7.1.1.1.2　製剤処方開発

2.7.1.1.1.2.1　開発の経緯

テプロツムマブの初期臨床開発試験用の原薬及び製剤は、[redacted]社（[redacted]）によって製造工程が開発され、製造された。これらの原薬及び製剤は、癌患者を対象とした初期臨床開発試験で使用されたが、活動性 TED 患者を対象とした臨床試験では使用しなかった。

活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）で用いた製剤は[redacted]社（[redacted]）で製造され、この製剤には[redacted]社（[redacted]）で製造された原薬を用いた。第 2 相試験では、製剤の安定性を高めた凍結乾燥粉末製剤を使用した。本製剤は、再溶解することにより、25 mg/mL テプロツムマブ、20 mM ヒスチジン-ヒスチジン塩酸塩、250 mM トレハロース、及び 0.01%ポリソルベート 20（w/v）を含む溶液となり、pH は 5.5 であった。

健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）及び活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）で用いた製剤、並びに市販予定製剤は、[redacted]（[redacted]）製の原薬を使用し、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）で製造している。生体試料分析データから、第 2 相試験で用いた製剤と第 3 相試験で用いた製剤の同等性／同質性が示されている。市販予定製剤と第 1 相試験及び第 3 相試験で用いた製剤の処方は同一である。

製剤の製造工程（[3.2.P.3.3]）、製剤開発の経緯（[3.2.P.2.2]）、同等性／同質性（[3.2.P.2.3]）、原薬の規格（[3.2.S.4.1]）、及び製剤の規格（[3.2.P.5.1]）をモジュール 3 に示す。

製造施設の違いによる製剤の差を、放出試験、追加の特性評価試験、及び強制分解比較試験で比較し、評価した。製造施設変更後の製剤は、推奨される長期保存試験及び加速試験の条件下で安定していた。

2.7.1.1.1.2.2　現行の製剤処方

健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）、並びに活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）及び第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）に用いた CHO 細胞株由来のテプロツムマブ原薬の製造工程は、細胞培養及び精製から構成された。本原薬は、本申請に含まれる全ての試験で使用された。

テプロツムマブ製剤は、防腐剤を含まない無菌の凍結乾燥粉末で、外観が白色～灰白色の粉末状のケーキとして供され、各バイアルには最小 500 mg のテプロツムマブが含有されている。テプロツムマブ製剤は、再溶解することにより、250 mM トレハロース、20 mM ヒスチジン-ヒスチジン塩酸塩、及び 0.01%ポリソルベート 20（w/v）を含む溶液として製剤化され、その pH は 5.5 である。充てん前のテプロツムマブ濃度を目標値 51.5 mg/mL に調整することにより、凍結乾燥前に各バイアル中でテプロツムマブ量が最小で 500 mg 確保される。凍結乾燥粉末を注射用水

10 mL で再溶解させた場合、使用可能な溶液は少なくとも 10.5 mL となり、テプロツムマブ濃度が 47.6 mg/mL（500 mg/10.5 mL）となる。IV 投与に供するテプロツムマブ溶液はほとんど無色～わずかに褐色の澄明な液体で、目視で確認できる粒子をほとんど含まない。

活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）で用いたテプロツムマブ製剤の規格を表 2.7.1-3 に示す。健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）及び活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）で用いたテプロツムマブ製剤の規格を表 2.7.1-4 に示す。また、各臨床試験で使用したテプロツムマブのロット番号を表 2.7.1-7 に示す。

表 2.7.1-3　活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）で用いたテプロツムマブ製剤の規格

Test	Method	Acceptance Criteria
Appearance – lyophilized product	Visual	White to off-white powder
Appearance – reconstituted	Visual Ph. Eur. 2.2.2	Color: Colorless to slightly brownish liquid (≤B5)
Clarity/opalescence	Visual Ph. Eur. 2.2.1	Clarity: Clear to opalescent (≤Ref. IV)
Moisture	Karl Fischer Ph. Eur. 2.5.32 USP <921>	Report result
Sub-visible particulate matter	Light obscuration Ph. Eur. 2.9.19 USP <788>	≤6000 counts/container ≥10 µm ≤600 counts/container ≥25 µm
Visible particles	Visual Ph. Eur. 2.9.20 USP <1>	Practically free from particles
Osmolality	Osmometer Ph. Eur. 2.2.35 USP <785>	290 to 350 mOsm/kg
pH	USP <791>	5.0 to 6.0
Identity	Tryptic peptide mapping	Profile qualitatively comparable to reference
	Ion exchange chromatography	Profile qualitatively comparable to reference
Strength[a]	Protein concentration (Absorbance A280)	23.0 to 27.0 mg/mL
Purity and impurities	SE-UHPLC	≥95% area monomer HMW ≤3.0% LMW ≤3.0%
	Ion exchange chromatography	Report % area main peak Report % area acidic region Report % area basic region
	CE-SDS	Main peak ≥93%
Sterility	Membrane filtration Ph. Eur. 2.6.1 USP <71>	Sterile
Endotoxin	Chromogenic kinetic endotoxin test LAL Ph. Eur. 2.6.14 USP <85>	Max 2.6 EU/mg
Potency	Bioassay	70% to 130%

表 2.7.1-3　活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）で用いたテプロツムマブ製剤の規格

Abbreviations:　CE-SDS = capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate; EU = endotoxin units; HMW = high molecular weight species; IV = intravenous; LAL = limulus amebocyte lysate; LMW = low molecular weight species; Ph. Eur. = European Pharmacopoeia; SE-UHPLC = size exclusion ultra-high-performance liquid chromatography; TED = thyroid eye disease; USP = United States Pharmacopoeia.

a)　Concentration after reconstitution; 5.3 mL fill volume in a 20 mL glass vial.

表 2.7.1-4　健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）及び活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）で用いたテプロツムマブ製剤の規格

Test	Method	Acceptance Criteria[b]
Appearance – lyophilized product	Visual	White to off-white powder (cake)
Appearance – reconstituted	Visual	Color: Nearly colorless or slightly brown liquid (not more intensely colored than reference solution B5 according to Ph. Eur.)
Reconstitution time	Visual	≤15 minutes
Extractable volume	USP <697>/Ph. Eur. 2.9.17	≥10.5 mL
Clarity/opalescence	Visual	Clear to opalescent (not more opalescent than reference suspension IV)
Moisture	Karl Fischer	≤2.0% w/w
Particulate matter	Particle count test USP <788>/Ph. Eur 2.9.19	≤6000 counts/container ≥10 µm ≤600 counts/container ≥25 µm Report results for ≥5 µm Report results for ≥2 µm
Visible particles	Visual	Practically free of particles
Osmolality	Osmometer	335 ± 30 mOsmol/kg
pH	Potentiometric	5.5 ± 0.5
Identity	Tryptic peptide mapping	Profile conforms to reference
	CIEX-UHPLC	Profile conforms to reference
Strength[a]	Protein concentration by optical density	51.5 ± 3.5 mg/mL
Purity and impurities	SE-UHPLC	≥97.0% monomer ≤3.0% HMW ≤1.0% LMW
	CIEX-UHPLC	46% to 64% main peak ≤12% acidic forms 26% to 46% basic forms
	CE-SDS (non-reduced)	≥95% main CPA
	CE-SDS (reduced)	Sum of HC and LC ≥89% HC: 53% to 65% LC: 26% to 39% NG: ≤10%
	Oxidation	≥72% main peak ≤20% pre-peak
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sterility	Sterility USP <71>	Sterile

表 2.7.1-4　健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）及び活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）で用いたテプロツムマブ製剤の規格

Test	Method	Acceptance Criteria[b]
Endotoxin	Chromogenic Kinetic Endotoxin Test, USP <85>	≤0.04 EU/mg
Potency	Bioassay	80% to 130% relative potency

Abbreviations: CE-SDS = capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate; CIEX-UHPLC = cation-exchange ultra-high-performance liquid chromatography; CPA = corrected peak area; EU = endotoxin units; HC = heavy chain; HMW = high molecular weight species; IV = intravenous; LC = light chain; LMW = low molecular weight species; NG = nonglycosylated; Ph. Eur. = European Pharmacopoeia; [redacted] SE-UHPLC = size exclusion ultra-high-performance liquid chromatography; TED = thyroid eye disease; USP = United States Pharmacopoeia; w/w = weight by weight.

a) Concentration after reconstitution in 10 mL of water

b) The specification for [redacted] batches [redacted], [redacted], and [redacted] was; Extractable volume = Report Results, Strength = 50 ± 5 mg, .SE-HPLC monomer = ≥95%, SE-HPLC LMW = ≤3%, CIEX-UHPLC acidic form = ≤15% acidic forms, CE-SDS non-reduced = ≥93% main CPA, CE-SDS reduced = Report the sum of %LC and %HC corrected areas, Sterility = No growth, Endotoxin = ≤2.6 EU/mg, Potency = 70% to 130% relative potency

2.7.1.1.2　分析法

健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）、並びに活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）及び第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）で血清中のテプロツムマブ濃度及び ADA を測定した。いずれの試験でもテプロツムマブ投与後に臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかったため、中和抗体は測定されていない。血清中テプロツムマブ濃度測定及び ADA 検出に用いた生体試料分析法をそれぞれ表 2.7.1-8 及び表 2.7.1-10 に示す。

該当する場合、全てのバリデーションは、米国食品医薬品局（FDA）Bioanalytical Method Validation Guidance（FDA 2001; FDA 2018）及び FDA Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Products（FDA 2016; FDA 2019）、FDA Good Laboratory Practice 規則、21 Code of Federal Regulations Part 58、並びに分析法のバリデーション試験を実施した各研究施設の標準作業手順書に準拠して実施した。

試料分析中に、分析の再現性が示され、バリデーション試験の結果から、全ての試験で分析法が高感度かつ高い選択性で、真度の許容基準を満たし、再現性を示すことが確認された（2.7.1.2.1）。

2.7.1.1.2.1　薬物濃度測定に用いた生体試料分析法のバリデーション

臨床試験で採取したヒト血清中のテプロツムマブ濃度の定量法として、活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）で用いた ELISA 法による生体試料分析法と健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）及び活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）で用いた ECL 法による生体試料分析法が開発され、バリデートされた。各試験の分析法を以下に示す。

これらの分析法はテプロツムマブの PK を評価した試験で使用された。健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）及び活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）の ECL 法で得られた PK データに焦点を当て、活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）の ELISA 法で得られた PK データを補足情報とした。母集団 PK 解析について、［2.7.2.3.1.2］に示す。

2.7.1.1.2.1.1　活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）で用いた分析法（[redacted]社、2165-006）

活動性 TED 患者を対象とした TED01RV 試験では、ヒト血清中テプロツムマブ濃度を ELISA 法で測定した。バリデーション試験は、[redacted]社（[redacted]）で実施された。

ヒト IGF-1R（Sino Biologial 社 Cat. #10164-H08H）をコーティングした ELISA プレートを用いた。試料をプレートに添加する前に、プレートをブロッキングするため、Superblock を添加してインキュベートした後、洗浄した。プレートに標準試料、quality control（QC）試料、ブランク試料、及び希釈した試験試料をそれぞれ 2 ウェルに添加し、プレートをインキュベートした後、洗浄した。Pacific Immunology Corporation から提供された抗テプロツムマブ抗体（[redacted] Affinity Purified Ab）を[redacted]社でビオチン化して検出抗体とし、プレートの各ウェルに添加した。プレートを室温でインキュベートした後、洗浄した。プレートの各ウェルに SA-HRP を添加してインキュベートした後、洗浄した。プレートの各ウェルに 1-Step™ Ultra TMB-ELISA Substrate を添加してインキュベートした後、反応停止液（約 2N 硫酸）を添加した。定量範囲は、10%マトリックス中で 7.63 ng/mL（定量下限）～128 ng/mL（定量上限）であった（希釈前濃度は 76.3～1280 ng/mL、標準試料のアンカーポイントは 4.77 ng/mL 及び 205 ng/mL）。

バリデーション試験では、分析単位間及び分析単位内の精度及び真度、並びに希釈直線性及び選択性を評価した。ベンチトップでの安定性、凍結融解安定性、及び長期保存安定性もバリデーション試験中に確立された。PK 評価用試料分析法の詳細を分析法のバリデーション最終報告書（[redacted]社、［5.3.1.4.1］Report 2165-006）に示す。

TED01RV 試験で用いた生体試料分析法のバリデーション基準を表 2.7.1-9 に示す。

2.7.1.1.2.1.2　活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）で用いた分析法（[redacted]社、IC-P-1948）

OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験では、ヒト血清中テプロツムマブ濃度を ECL 法で測定した。マウス抗テプロツムマブ mAb を固定した MSD MULTI-ARRAY 標準 96 ウェルマイクロタイタープレートに標準試料、対照試料、及び試験試料を添加してインキュベートした。次に SULFO-TAG と結合させた別のマウス抗テプロツムマブ mAb をプレートに添加してインキュベートし、マウス抗テプロツムマブ mAb に結合したテプロツムマブを MSD Read Buffer T (2X)で可視化して MSD QuickPlex™ SQ 120 で読み取った。Watson Laboratory Information Management System 7.4.1 で $1/y^2$ 重み付けの 4-パラメータロジスティック曲線回帰により、測定値から 100%血清中の濃度

に基づくテプロツムマブ濃度を算出した。PK 評価用試料分析法の詳細を分析法のバリデーション最終報告書及びその補遺（[redacted]社、［5.3.1.4.3］Report AR138-C1133-17-0124、AR138-C1133-17-0124 Addendum 1）に示す。

OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験に用いた生体試料分析法のバリデーション基準を表 2.7.1-9 に示す。

2.7.1.1.2.1.3　健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）及び活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC-J 試験）で用いた分析法（[redacted]社、BAM.0785）

HZNP-TEP-102 試験及び OPTIC-J 試験では、ヒト血清中テプロツムマブ濃度を ECL 法で測定した。本分析法は、[redacted]社によって開発、バリデートされ、[redacted]社に移管された。本分析法では、5.00 ng/mL から 6000 ng/mL の範囲で検量線を引き、定量範囲は 10.0 ng/mL から 4000 ng/mL であった。PK 評価用試料分析法の詳細を分析法のバリデーション最終報告書及びその補遺（[redacted]社、［5.3.1.4.5］Report BIO.VR.0029-2772.01、BIO.VR.0029-2772.02、BIO.VR.0029.2772.03）に示す。

HZNP-TEP-102 試験及び OPTIC-J 試験に用いた生体試料分析法のバリデーション基準を表 2.7.1-9 に示す。

2.7.1.1.2.2　抗薬物抗体分析法のバリデーション

健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）、並びに活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）及び第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）で用いた ADA 分析法及びそのバリデーション基準を以下に示す。これらの分析法はテプロツムマブの免疫原性を評価した試験で使用された。

2.7.1.1.2.2.1　活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）で用いた ADA 分析法（[redacted]社、2165-002）

TED01RV 試験では、[redacted]社によって開発され、バリデートされた ECL 法で、MSD 製品を用いて、ヒト血清中抗テプロツムマブ抗体を検出した。本分析手順は、①試料が ADA 陽性又は陰性かを特定するスクリーニング検査、②スクリーニング検査で陽性となった試料の特異性を評価する確認検査、及び③確認検査で陽性となった試料での抗体濃度を推定する抗体価検査の 3 つで構成される。検査には MSD 製スクリーニングアッセイコーティングプレートを使用した。ADA 分析法の詳細を分析法のバリデーション最終報告書（[redacted]社、［5.3.1.4.2］Report 2165-002）に示す。

TED01RV 試験で用いた ADA 分析法のバリデーション基準を表 2.7.1-11 に示す。

2.7.1.1.2.2.2　活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）で用いた ADA 分析法（[redacted]社、IC-P-1936）

OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験では、酸解離及びテプロツムマブマスターミックス［ビオチン化テプロツムマブ+SULFO-TAG 標識テプロツムマブ+分析用緩衝溶液（0.5% bovine serum albumin

及び 0.05% Tween®20 を含む 1 × phosphate buffered saline PBS)］を用いた ECL 法でヒト血清中の抗テプロツムマブ抗体を検出した。バリデーション用試料を 30 分間酸処理し、抗体薬物複合体を解離させた。試料を中和した後、テプロツムマブマスターミックスとインキュベートした。テプロツムマブマスターミックスに含まれるビオチン化テプロツムマブ及び SULFO-TAG 標識テプロツムマブと解離した抗体が結合する。抗体とテプロツムマブマスターミックスの混合液を、ブロッキング済の MSD 製ストレプトアビジンコーティング 96 ウェルプレートの 2 ウェルに添加し、ビオチン化テプロツムマブを結合させた。プレートを洗浄して非結合物を除去した後、MSD Read Buffer T（2 ×）で SULFO-TAG 標識テプロツムマブを可視化し、MSD QuickPlex™ SQ 120 で読み取った。シグナル測定結果は、各試料に含まれる抗テプロツムマブ抗体量に正比例した。ADA 分析法の詳細を分析法のバリデーション最終報告書及びその補遺（[redacted]社、［5.3.1.4.4］Report AR138-C1133-17-0128、AR138-C1133-17-0128 Addendum 1、AR138-C1133-17-0128 Addendum 2）に示す。

OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験で用いた ADA 分析法のバリデーション基準を表 2.7.1-11 に示す。

2.7.1.1.2.2.3　健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）及び活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC-J 試験）で用いた ADA 分析法（[redacted]社、BAM.0823）

[redacted]社によって開発され、バリデートされた分析法を[redacted]社に移管した。HZNP-TEP-102 試験及び OPTIC-J 試験では、[redacted]社でバリデートされた ECL 法を用いてヒト血清中の抗テプロツムマブ抗体を検出した。

試験試料、陽性対照（PC）、及び陰性対照をテプロツムマブマスターミックス（ビオチン化テプロツムマブ+SULFO-TAG 標識テプロツムマブ+分析用緩衝溶液）とインキュベートした。抗体とテプロツムマブマスターミックスの混合液を、ブロッキングした MSD 製ストレプトアビジンコーティング 96 ウェルプレートの 2 ウェルに添加し、ビオチン化テプロツムマブを結合させた。プレートを洗浄して非結合物を除去した後、MSD Gold Read Buffer で SULFO-TAG 標識テプロツムマブを可視化し、MSD QuickPlex™ SQ 120 で読み取った。PC としてウサギ抗テプロツムマブポリクローナル抗体（低濃度 PC=6 ng/mL、中濃度 PC=30 ng/mL、高濃度 PC=90 ng/mL）を用いた。ADA 分析法の詳細を分析法のバリデーション最終報告書及びその補遺（[redacted]社、［5.3.1.4.6］Report BIO.VR.0029-2773.02、BIO.VR.0029-2773.03）に示す。

HZNP-TEP-102 試験及び OPTIC-J 試験で用いた ADA 分析法のバリデーション基準を表 2.7.1-11 に示す。

2.7.1.1.2.3　中和抗体分析法のバリデーション

血清試料中のテプロツムマブに対する中和抗体を検出するために用いた分析法は[redacted]社によって開発され、バリデートされた。本分析法には、DiscoverX 社の IGF-1R を発現させたヒト胎児腎臓細胞（HEK）293 細胞（Pathhunter® HEK 293 IGF1R Bioassay Kit）を用いた。この細胞は IGF-1 による刺激を用量に反応して測定可能なシグナルを発する。

このシグナルはテプロツムマブを加えることで抑制されるが、テプロツムマブに対する中和抗体陽性の検体を加えることで回復する。本分析法では、IGF-1R が活性化することで、タンパク質相互作用によって不活性型 β-ガラクトシダーゼ（β-gal）が活性型 β-gal となる、酵素フラグメント補完技術を使用した。β-gal の酵素活性は化学発光基質を用いて定量的に測定される。中和抗体分析法の詳細を分析法のバリデーション最終報告書（[redacted]社、［5.3.1.4.7］Report AR138-C1133-18-0043）に示す。

本分析法は、[redacted]（[redacted]）社に移管され、独自にバリデートされた（[redacted]社、［5.3.1.4.8］Report 50482）。

中和抗体分析法のバリデーション基準を表 2.7.1-11 に示す。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　薬物濃度測定に用いた生体試料分析法の結果

試験試料の分析バッチごとに QC 試料を分析した。各試験で使用した生物学的分析法の性能は、QC 試料の結果が許容基準を満たした分析バッチで確認した。許容基準は、QC 試料結果の 3 分の 2 以上及び各濃度の QC 試料の 50%以上が、規定の濃度の 20%以内であると定義した。各試験で使用した分析法の精度及び真度の概要を表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-5　QC 試料の結果に基づく各試験で使用した分析法の精度及び真度

Protocol	Total Number of QC Samples	Overall precision (%CV range)	Accuracy (%bias range)	Bioanalytical Report Number
HZNP-TEP-102	n=76 at each of the 3 levels	8.3 to 18.7	-6.4 to 5.2	BIO.SR.0029-2805.01
TED01RV	n=62 at each of the 3 levels	6.3 to 11.2	-0.2 to 5.2	2165-003
HZNP-TEP-301	n=44 at each of the 3 levels	9.8 to 45.8	-1.0 to 4.0	138-C1133-17-0126
HZNP-TEP-302	n=9 at LQC, 10 at MQC, and 8 at HQC	6.4 to 10.4	-0.6 to 6.2	138-C1133-20-0002
HZNP-TEP-303[a]	n=30 at each of the 3 levels	6.1 to 11.8	-6.4 to -2.4	BIO.SR.0029-3188.01

Abbreviations: CV = coefficient of variation; HQC = high quality control; LQC = low quality control; MQC = middle quality control; n = number of samples; QC = quality control.
a) Double-masked placebo-controlled (Week 24 data) analyses have been completed, and the open-label extension period is ongoing.

HZNP-TEP-102 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験の PK 解析結果の詳細を［2.7.2.2］に示す。

2.7.1.2.2 抗薬物抗体分析の結果

健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）、並びに活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）、及び第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）の ADA 分析結果を以下に示す。全体として、ADA の発現割合は低く、ADA 陽性被験者の抗体価も低かった

2.7.1.2.2.1　健康被験者を対象とした第 1 相 HZNP-TEP-102 試験の抗薬物抗体分析の結果

健康被験者を対象とした HZNP-TEP-102 試験では、テプロツムマブ投与 15 分前、並びに Day 22、Day 57、及び試験終了時（Day 71）に血清検体を採取し、抗テプロツムマブ抗体を測定した。

テプロツムマブを単回皮下（SC）投与又は単回 IV 投与した後に ADA 陽性被験者は認められなかった（表 2.7.1-11）。被験者ごとの抗テプロツムマブ抗体検査の結果については［5.3.3.1.1］HZNP-TEP-102 CSR Appendix 16.2.5 を参照のこと。

2.7.1.2.2.2　活動性 TED 患者を対象とした第 2 相 TED01RV 試験の抗薬物抗体分析の結果

TED01RV 試験では、Week 0、Week 3、及び Week 9 の投与前、並びに治験薬が投与されない Week 24、Week 36、及び Week 72（治験薬の最終投与日は Week 21）に血清検体を採取し、抗テプロツムマブ抗体を測定した。ADA 分析は、全被験者が投与期間（24 週間）を完了した時点で実施した。

投与期間に、テプロツムマブ群では 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）がスクリーニング検査で ADA 陽性であった（いずれも Week 3）。確認検査では被験者番号[redacted]が陽性［抗体反応の定量値は低値（抗体価 1：1）］であり、被験者番号[redacted]が陰性であった。いずれの被験者も以降の来院（被験者番号[redacted]：Week 9、Week 24、Week 36、及び Week 72、被験者番号[redacted]：Week 9、Week 24、及び Week 36）では陰性であった。中和抗体の分析は、試験期間中に利用可能な中和抗体の分析法がなかったため実施しなかった。テプロツムマブ群の別の 1 例（被験者番号[redacted]）で、ベースライン時（Week 0 の投与前）にスクリーニング検査及び確認検査で陽性（抗体反応は低値）が認められた。しかし、本被験者は投与期間中の以降の来院（Week 3、Week 9、及び Week 24）では陰性であり、Week 72 に再び陽性（抗体反応は低値）が認められた。

プラセボ群では 4 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]）がスクリーニング検査及び確認検査で陽性［抗体反応の定量値は低値（抗体価 1：4）］であった。

全体として、第 2 相 TED01RV 試験の抗テプロツムマブ抗体検査結果から、テプロツムマブの IV 投与後に臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった（表 2.7.1-11）。被験者ごとの抗テプロツムマブ抗体検査の結果については［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period Appendix 16.7 を参照のこと。

2.7.1.2.2.3　活動性 TED 患者を対象とした第 3 相 OPTIC 試験の抗薬物抗体分析の結果

OPTIC 試験では、Day 1、Week 3、及び Week 9 の投与前、並びに治験薬が投与されない Week 24、Week 36、及び Week 72 にヒト血清検体を採取し、抗テプロツムマブ抗体を測定した（表 2.7.1-11）。

テプロツムマブ群では、第 1 段階のスクリーニング検査で 6 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）がスクリーニング検査カットポイント（1.28）を上回り、ADA 陽性の可能性があると判断された。被験者番号[redacted]、[redacted]、及び[redacted]は

ベースライン（Day 1 の投与前）のみ、被験者番号[redacted]はベースライン及び Week 3、被験者番号[redacted]は Week 3 のみ、被験者番号[redacted]は Week 24 のみがスクリーニング検査で ADA 陽性であった。第 2 段階の確認検査では、スクリーニング検査で抗体陽性の可能性があると判断された全ての検体が確認検査カットポイントを下回った（阻害率 23%超）ため、抗テプロツムマブ抗体陰性と判断された。全ての検体が偽陽性であったため、その後の抗体価検査を実施しなかった。

テプロツムマブを投与された被験者 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）が Week 72 に確認検査で ADA 陽性であったが、いずれも抗体価が低く（<1）、定量不可能であったため中和抗体は測定されなかった。プラセボ群では、スクリーニング検査で 5 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）が抗テプロツムマブ抗体陽性の可能性があると判断された。被験者番号[redacted]、[redacted]、及び[redacted]はベースライン（Day 1 の投与前）、被験者番号[redacted]は Week 9、被験者番号[redacted]は Week 24 に ADA 陽性であった。1 例のみ（被験者番号[redacted]）がベースライン後に確認検査で ADA 陽性であることが確認された（表 2.7.1-6）。本被験者は治験薬投与前からテプロツムマブに対する交差反応性抗体を有していた可能性があり、そのためベースラインから Week 24 まで抗テプロツムマブ抗体が陽性となり抗体価も示されたと考えられる。ただし、ベースラインで ADA が陽性であったこと及び PK 解析で Week 24 にテプロツムマブが検出されなかったことから、本被験者で検出された ADA はテプロツムマブの IV 投与によるものではないと考えられた。

表 2.7.1-6　活動性 TED 患者を対象とした OPTIC 試験でのスクリーニング検査及び確認検査結果（被験者番号[redacted]）

Subject ID	Visit	Screening Result	Confirmatory Result	Titer Result
[redacted]	Day 1	Positive Screen	Positive Immunodepletion	3
[redacted]	Week 3	Positive Screen	Positive Immunodepletion	3
[redacted]	Week 9	Positive Screen	Positive Immunodepletion	3
[redacted]	Week 24/ET	Positive Screen	Positive Immunodepletion	1

Abbreviations:　ET = early termination; ID = identification; TED = thyroid eye disease.

全体として、テプロツムマブを投与された被験者で治験薬に対する臨床的に重要な免疫原性反応が発現した被験者はいなかった。ADA 陽性が確認された被験者はプラセボ群の 1 例のみであり、本被験者は治験薬投与前から ADA 陽性であった。被験者ごとの抗テプロツムマブ抗体検査の結果については［5.3.5.1.2］OPTIC CSR for Treatment Period Appendix 16.2.8 を参照のこと。

2.7.1.2.2.4　活動性 TED 患者を対象とした第 3 相 OPTIC-X 試験の抗薬物抗体分析の結果

OPTIC-X 試験では、Day 1、Week 3、及び Week 9 の投与前、並びに治験薬が投与されない Week 24、Week 36、及び Week 48 にヒト血清検体を採取し、抗テプロツムマブ抗体を測定した。

テプロツムマブを投与された被験者で ADA 陽性が確認された被験者はいなかった。そのため、中和抗体を測定しなかった（表 2.7.1-11）。被験者ごとの抗テプロツムマブ抗体検査の結果については［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period Appendix 16.2.8 を参照のこと。

2.7.1.2.2.5　活動性 TED 患者を対象とした第 3 相 OPTIC-J 試験の抗薬物抗体分析の結果

OPTIC-J 試験では、Day 1、Week 3、Week 12、Week 24、Week 27、Week 36、及び Week 48 の投与前にヒト血清検体を採取し、抗テプロツムマブ抗体を測定した。

テプロツムマブ投与後に臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった（表 2.7.1-11）。テプロツムマブ群の 2 例のみがベースライン（Day 1 の投与前）に ADA 陽性であったが、いずれの被験者も以降の来院（Week 3、Week 12、Week 24、及び試験終了時）では陰性であった。被験者ごとの抗テプロツムマブ抗体検査の結果については［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Appendix 16.5 を参照のこと。

2.7.1.2.2.6　抗薬物抗体分析の結論

全体として、テプロツムマブを投与された被験者で ADA の発現割合は低かった。

テプロツムマブを投与された活動性 TED 患者 111 例［84 例（TED01RV 試験、OPTIC 試験）［[5.3.5.3.2］Integrated Summary of Safety（ISS）Table 2.3］、27 例（OPTIC-J 試験）（[5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.8.5)］のうち、ベースライン後の来院で ADA 陽性が認められた被験者は 4 例であった。全体的に、臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった。

活動性 TED 患者 111 例のうち、TED01RV 試験では 2 例に ADA 陽性が認められた。1 例（被験者番号[redacted]）は Week 3 に ADA 陽性（抗体反応は低値）が認められたが、以降の来院では陰性であった。別の 1 例（被験者番号[redacted]）はベースライン時及び Week 72 に ADA 陽性（抗体反応は低値）が認められたものの、本被験者の抗体価はいずれの時点も 1：1 であった。いずれの被験者の PK プロファイルも ADA 陰性被験者の PK プロファイルと同様であり、ADA がテプロツムマブの PK に影響しないことが示唆された。

OPTIC 試験では 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）が Week 72 に確認検査で ADA 陽性であったが、いずれも抗体価が低く（<1）、定量不可能であったため中和抗体は測定されなかった。臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった。

HZNP-TEP-102 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験では、ベースライン後の来院で ADA 陽性が認められた被験者はいなかった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

IV 投与用のテプロツムマブ製剤のバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を評価する臨床試験は実施していない。製剤変更に伴い実施した、製剤の同等性／同質性評価試験については［3.2.P.2.2］及び［3.2.P.2.3］に示す。現在、SC 投与用のテプロツムマブ製剤を Horizon 社で開発中である。SC 投与用のテプロツムマブ製剤については本申請に含めない。

2.7.1.4　結論

- ヒト血清中テプロツムマブ濃度の測定に用いた生体試料分析法が高感度かつ高い選択性で、真度の許容基準を満たし、再現性を示すことが確認された。試験試料の処理及び長期保存の過程での分析対象物質の安定性も示された。
- ヒト血清中抗テプロツムマブ抗体の検出に用いた分析法が高感度かつ高い選択性で、真度の許容基準を満たし、再現性を示すことが確認された。
- テプロツムマブに対する中和抗体の分析法が開発され、バリデートされた。ADA の発現割合が低いため本分析法は使用されていない。

2.7.1.5　参考文献

FDA Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. May 2001.

FDA Guidance for Industry: Assay development and validation for immunogenicity testing of therapeutic protein products. April 2016.

FDA Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. May 2018.

FDA Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products —Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. February 2019.

2.7.1.6　付録

表 2.7.1-7　臨床試験で使用したテプロツムマブのロット番号

Study Type	Study Number	Drug Product Batch/Lot Number	Dosage Form	Dosage Strength	Drug Substance Batch/Lot Number
Phase 1	HZNP-TEP-102	[redacted]	Lyophilized	50 mg/mL	[redacted]
Phase 2	TED01RV	[redacted]	Lyophilized	25 mg/mL	[redacted]
Phase 3	HZNP-TEP-301	[redacted]	Lyophilized	50 mg/mL	[redacted]
Phase 3	HZNP-TEP-302	[redacted]			[redacted]
Phase 3	HZNP-TEP- 303	[redacted]	Lyophilized	50 mg/mL	[redacted]
Phase 4	HZNP-TEP-403	[redacted]	Lyophilized	50 mg/mL	[redacted]

表 2.7.1-8 血清中テプロツムマブ濃度測定に用いた生体試料分析法のライフサイクル

	Method validation #2	Method validation #3	Method validation #4
Analyte	Teprotumumab	Teprotumumab	Teprotumumab
Validation type	Full	Full	Full
Method ID	Validation Study#: 2165-006	Validation Study#: AR138-C1133-17-0124 Procedure#: IC-P-1948	Validation Study #: 0029-2772 Procedure: BAM.0785
Duration of time method is in use	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted] to present
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Serum	Serum	Serum
Platform	ELISA	ECL	ECL
Format	A validated sandwich ELISA format using human IGF-1R/CD221 as capture reagent and anti-RV01-biotin (anti-teprotumumab) antibody followed by SA-HRP as detection.	A validated ECL assay format using monoclonal anti-HZN-001 (anti-teprotumumab) as capture and different anti-HZN-001-SULFO-TAG as detection.	A validated ECL assay format using monoclonal anti-teprotumumab as capture and a different anti-teprotumumab- SULFO-TAG as detection.
Stock reference, lot number, expiration date	Reference drug teprotumumab, lot [redacted], expiration date [redacted]-20[redacted]	Reference drug teprotumumab, lot [redacted], expiration date [redacted]-20[redacted] and [redacted], expiration date [redacted] 20[redacted]	Reference drug teprotumumab, lot [redacted], expiration date [redacted]-20[redacted] and [redacted], expiration date [redacted] 20[redacted]
Calibration range from LLOQ to ULOQ	76.3 to 1280 ng/mL	10 to 4000 ng/mL	10 to 4000 ng/mL
Matrix study population	Healthy subjects	Healthy subjects; Subjects with Graves'	Health subjects; Subjects with Graves'
Link to reports and applicable amendments	[5.3.1.4.1] 2165-006 2165-006-addendum 1 (reports of biopharmaceutic studies)	[5.3.1.4.3] AR138-C1133-17-0124 AR138-C1133-17-0124 Addendum 1 (reports of bioanalytical and analytical methods for human studies)	[5.3.1.4.5] BIO.VR.0029-2772.01 BIO.VR.0029-2772.02 BIO.VR.0029-2772.03 (reports of bioanalytical and analytical methods for human studies)
Synopsis of amendment history	Comprehensive calibration curve and quality control results	Long-term storage stability	Freeze-thaw stability (.02); Long-term storage stability (.03)

Abbreviations: ECL = electrochemiluminescence; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IGF-1R = insulin-like growth factor 1 receptor; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation.

表 2.7.1-9　血清中テプロツムマブ濃度測定に用いた生体試料分析法の要約

[redacted]社の分析法（2165-006）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Ligand Binding Assay to Detect RV-001 in Human Serum (［5.3.1.4.1］ Report 2165-006)		
Method description	ELISA plates coated with the capture reagent were utilized. Prior to sample plating, the plate was blocked with Superblock, incubated and washed. Standards, quality controls, blanks, and diluted samples were added to duplicate wells of the coated plate, and the plate was incubated and washed. The detection antibody was added to the wells, and the plate was incubated and washed. SA-HRP was then added to the wells, and the plate was incubated and washed. 1-Step™ Ultra TMB-ELISA Substrate was added to the wells and the plate was incubated. Finally, stop solution (~2N sulfuric acid) was added to the wells.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Standards were prepared by spiking teprotumumab (RV-001) (lot [redacted]) into PNHS. The standard curve concentrations were 0 (blank), 47.7, 76.3, 122, 195, 313, 500, 800, 1280, and 2050 ng/mL.		
Validated assay range	76.3 to 1280 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Teprotumumab (RV-001) lot [redacted] LQC (154 ng/mL) MQC (410 ng/mL) HQC (1020 ng/mL)		
Minimum required dilutions	1:10		
Source and lot of reagents	RV-001 (teprotumumab) Rentschler Biotechnologie Lot Number: [redacted] Human IGF-1R/CD221 Protein (His Tag) Sino Biological Inc. Lot Number: [redacted] Anti-RV001-biotin ([redacted] Affinity Purified Ab) Pacific Immunology Corporation and biotinylated by [redacted]		
Regression model and weighting	4-parameter logistic regression		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Table 2 of report 2165-006
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.0% to 5.5%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤9.5%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in QC levels	-6.2% to 1.9%	Table 4 of report 2165-006
	Interbatch %CV	≤10.8%	
	Total error	≤16.4%	
Selectivity and matrix effect	10 lots normal human serum – (%bias) LQC – -50 to 11%		Table 6 of report 2165-006
Interference and specificity	Not performed		NA
Hemolysis effect	10 lots – (%bias) LQC – -36.5% to 20.1% (1% whole blood) (%bias) LQC – -39.5% to 24.7% (2.5% whole blood) Three of 5 commercially purchased lots failed selectivity testing, lots were noted to have brown hue, which is atypical for hemolyzed sera.		Table 6 of report 2165-006

	Ten lots used for selectivity were spiked with 1% and 2.5% whole blood. Recovery results were comparable to the normal serum lots, with no observable trend. The original failure of hemolyzed selectivity was attributed to the age and storage of the commercially acquired selectivity lots.	
Lipemic effect	5 lots – (%bias) LQC - -17.5 to 27.3%	Table 6 of report 2165-006
Dilution linearity and hook effect	Highest concentration used was 1 300 000 ng/mL and 7 dilution factors were tested. Samples can be diluted up to 1:200000. %bias for all dilution factors tested: -88.2% to 0.8%	Table 5 of report 2165-006
Bench-top/process stability	24 hours Mean (%bias) LQC – 2.6% to 7.8% (ambient thaw) LQC – 3.9% to 6.5% (4°C thaw) HQC – -4.6% to -2.2% (ambient thaw) HQC – 10.8% to 17.6% (4°C thaw)	Table 7 of report 2165-006
Freeze-thaw stability	6 freeze-thaw cycles Mean (%bias) LQC – -3.9% to 0.6% (ambient thaw) LQC – -3.9% to 6.5% (4°C thaw) HQC – -21.3% to -7.2% (ambient thaw) HQC – -17.3% to -11.0% (4°C thaw)	Table 8 of report 2165-006
Long-term storage	91 days (%bias) LQC – 5.8% to 9.7% (-70°C) HQC – 13.7% to 17.6% (-70°C) The long-term storage stability evaluation at approximately 1 year did not meet acceptance criteria. Over-recovery was observed at the LQC level.	Table 9 of report 2165-006
Parallelism	Not performed	NA
Carryover	Not performed	NA
Method Performance in Study TED01RV - A Multicenter, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of RV 001, an IGF-1R Antagonist Antibody (Fully Human), Administered Every 3 Weeks by IV Infusion in Patients Suffering From Active TED Bioanalytical Sample Analysis of RV 001 and Anti-RV 001 Antibodies in Human Serum: River Vision Development Corp. Clinical Protocol Number TED01RV Bioanalytical Report: ［5.3.5.1.1］TED01RV CSR Appendix 16.2.5 Report 2165-003		
Assay passing rate	Assay pass rate: 88.6% ISR pass rate: 95%	Table 1 of report 2165-003 Table 11 of report 2165-003
Standard curve performance	Cumulative bias range from LLOQ to ULOQ: -1.3% to 3.9% Cumulative precision from LLOQ to ULOQ: ≤9.4% CV	Table 2 of report 2165-003
QC performance	Cumulative bias range: -0.2 to 5.2% Cumulative precision: ≤11.2% CV TE: ≤13.1% (LQC), ≤6.7% (MQC), ≤16.1% (HQC)	Table 3 of report 2165-003
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 19.2% of study samples, and 95% of the samples met the prespecified criteria.	Table 11 of report 2165-003
Study sample analysis stability	Samples were analyzed within 1474 days of collection.	Page 7 of report 2165-003
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Seven standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HQC = high quality control; IGF-1R = insulin-like growth factor 1 receptor; ISR = incurred sample reanalysis; IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantitation; LQC = low quality control; MQC = middle quality control; NA = not applicable; PNHS = pooled normal human serum; QC = quality control; TE = total error; TED = thyroid eye disease; TMB = tetramethyl benzidine; ULOQ = upper limit of quantitation.

[redacted]社の分析法（IC-P-1948）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantitative Determination of Teprotumumab (HZN-001) in Human Serum Using an ECL Assay（［5.3.1.4.3］AR138-C1133-17-0124 and AR138-C1133-17-0124 Addendum 1)		
Method description	Standards, controls, and test samples are incubated with monoclonal mouse anti-HZN-001 (anti-teprotumumab) antibody, which has been immobilized on a MSD MULTI-ARRAY Standard 96-well plate. Bound teprotumumab is then incubated with a different monoclonal mouse anti-HZN-001 (anti-teprotumumab) antibody that has been conjugated with SULFO-TAG, visualized with MSD Read Buffer T (2X), and read on the MSD QuickPlex™ SQ 120.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Teprotumumab – Lot# [redacted] PHS – Lot# [redacted] Standard concentrations were prepared in PHS at 0, 5, 10, 20, 40, 80, 250, 500, 1000, 2000, 4000, and 6000 ng/mL		
Validated assay range	10 to 4000 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Teprotumumab – Lot# [redacted] PHS – Lot# [redacted] ULOQ QC – 4000 ng/mL HQC – 3000 ng/mL MQC – 800 ng/mL LQC – 25 ng/mL LLOQ QC – 10 ng/mL		
Minimum required dilutions	1:140		
Source and lot of reagents	Teprotumumab – Horizon Therapeutics – Lot# [redacted] Pooled human serum – Bioreclamation IVT Inc. – Lot# [redacted] Mouse anti-HZN-001 antibody – Horizon Therapeutics, produced by Main Biotechnology – Lot# [redacted] Mouse anti-HZN-001 antibody – Horizon Therapeutics, produced by Main Biotechnology – Lot# [redacted] SULFO-TAG-mouse anti-HZN-001 antibody – [redacted] – Lot# [redacted]		
Regression model and weighting	4-paramenter logistic regression with $1/y^2$ weighting		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Table A of report AR138-C1133-17-0124
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.7% to 4.2%	Table A of report AR138-C1133-17-0124
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.1%	Table A of report AR138-C1133-17-0124
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-3.4% to 7.5%	Table B of report AR138-C1133-17-0124
	Interbatch %CV	≤19.1%	Table B of report AR138-C1133-17-0124
	Total error	≤26.6%	Table B of report AR138-C1133-17-0124
Selectivity and matrix effect	10 lots (5 male and 5 female) normal serum –		Table 6 of report

	(%bias) HQC – -13% to -0.6% LLOQ – -9.6% to 10.3% 10 lots (5 male and 5 female) Graves' disease serum – (%bias) HQC – -27.7% to -4.3%* LLQC – -15.2% to -2% *Sample D04 excluded as an outlier	AR138-C1133-17-0124
Interference and specificity	Not performed	NA
Hemolysis effect	2 lots (1 male and 1 female) (%bias) HQC – -18.7% to 0% LLOQ – -5.4% to 6.9%	Table 6 of report AR138-C1133-17-0124
Lipemic effect	2 lots (1 male and 1 female) (%bias) HQC – -18.1% to 1.6% LLOQ – -8.6% to 7.2%	Table 6 of report AR138-C1133-17-0124
Dilution linearity and hook effect	Highest concentration – 2.4 mg/mL diluted 10-fold to 24 µg/mL, 24 µg/mL diluted 6-fold to 4000 ng/mL, 4000 ng/mL diluted 2-fold to 31.25 ng/mL – 11 total concentrations evaluated (%bias) -5.5% to 11.7%	Table 7 of report AR138-C1133-17-0124
Bench-top/process stability	24 hours Mean (%bias) HQC – -12.0% MQC – -13.9% LLOQ – -11.0%	Table C of report AR138-C1133-17-0124
Freeze-thaw stability	5 freeze-thaw cycles Mean (%bias) HQC – -6.2% MQC – -7.4% LLOQ – -5.0%	Table C of report AR138-C1133-17-0124
Long-term storage	Approximately 12 months (403 days) at -20°C and -70°C	Table 4 of report AR138-C1133-17-0124 Addendum 1
Parallelism	Not performed	NA
Carryover	Not performed	NA
Method Performance in Study HZNP-TEP-301 – Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Participants with Active TED Quantitative Determination of Teprotumumab in Human Serum Using an ECL Assay Bioanalytical Report: ［5.3.5.1.2］ OPTIC CSR Appendix 16.2.5 Report 138-C1133-17-0126		
Assay passing rate	Assay pass rate: 81.5% ISR pass rate: 77.1%	Table 1 of report 138-C1133-17-0126 ISR – Appendix 1 of report 138-C1133-17-0126
Standard curve performance	Cumulative bias range from LLOQ to ULOQ: -1.9% to 6.9% Cumulative precision from LLOQ to ULOQ: ≤9.2% CV	Table 3 of report 138-C1133-17-0126
QC performance	Cumulative bias range: -1.0% to 4% Cumulative precision: ≤45.8% CV TE: ≤10.8% (LQC), ≤47.8% (MQC), ≤19.7% (HQC)	Table 4 of report 138-C1133-17-0126
Method reproducibility	ISR was performed in 9.6% of study samples and 77.1% of the samples met the prespecified criteria.	ISR – Appendix 1 of report 138-C1133-17-0126
Study sample analysis stability	Standards – 4 months QCs – 4 months Samples – up to ~15 months based on last analysis of Batch 1 ([redacted]-20[redacted])	Page 5-6 of report 138-C1133-17-0126 Table 1 of report 138-C1133-17-0126

Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Nine standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	
Method Performance in Study HZNP-TEP-302 – Multicenter, Safety and Efficacy, Open-label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Participants with TED: Quantitative Determination of Teprotumumab (HZN-001) in Human Serum Using an ECL Assay Bioanalytical Report: ［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR Appendix 16.2.5 Report 138-C1133-20-0002		
Assay passing rate	Assay pass rate: 83.3% ISR pass rate: NA	Table 1 of report 138-C1133-20-0002
Standard curve performance	Cumulative bias range from LLOQ to ULOQ: -4.5% to 6.4% Cumulative precision from LLOQ to ULOQ: ≤7.6% CV	Table 4 of report 138-C1133-20-0002
QC performance	Cumulative bias range: -0.6% to 6.2% Cumulative precision: ≤10.4% CV TE: ≤7.8% (LQC), ≤7.0% (MQC), ≤16.6% (HQC)	Table 5 of report 138-C1133-20-0002
Method reproducibility	ISR was not performed for this study. HZN-TEP-302 is an extension study to the double-blinded HZNP-TEP-301, in which ISR was conducted and passed the defined criteria.	NA
Study sample analysis stability	All but a single sample were analyzed within the established long-term stability of the method.	Page 9 of report 138-C1133-20-0002
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Nine standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescence; HQC = high quality control; ISR = incurred sample reanalysis; LLOQ = lower limit of quantitation; LLQC = lower limit quality control; LQC = low quality control; MQC = middle quality control; PHS = pooled human serum; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; QC = quality control; TE = total error; TED = thyroid eye disease; ULOQ = upper limit of quantitation.

[redacted]社の分析法（BAM.0785）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Ligand Binding Assay for the Quantitative Determination of Teprotumumab in Human Serum by Electrochemiluminescence Detection (［5.3.1.4.5］Report BIO.VR.0029-2772.01, Report BIO.VR.0029-2772.02, and Report BIO.VR.0029-2772.03)
Method description	Standards, controls, and test samples are incubated with monoclonal mouse anti-teprotumumab antibody which has been immobilized on a Standard Bind MSD plate. Bound teprotumumab is then incubated with a different monoclonal mouse anti-teprotumumab antibody that has been conjugated with SULFO-TAG, visualized with MSD Gold Read buffer, and read on the MSD QuickPlex™ SQ 120.
Materials used for standard calibration curve and concentration	Teprotumumab – Lot # [redacted] PHS – Lot# [redacted] Standard concentrations were prepared in PHS at 0, 5, 10, 20, 40, 80, 250, 500, 1000, 2000, 4000 and 6000 ng/mL
Validated assay range	10.0 to 4000 ng/mL
Material used for QCs and concentration	Teprotumumab – Lot # [redacted] PHS – Lot# [redacted] LLOQ QC – 10 ng/mL LQC – 25.0 ng/mL MQC – 800 ng/mL HQC – 3000 ng/mL ULOQ QC – 4000 ng/mL

Minimum required dilutions	1:10		
Source and lot of reagents	Teprotumumab – Horizon Therapeutics – Lot# [redacted] PHS – Lot# [redacted] Mouse anti-teprotumumab antibody – Horizon Therapeutics, produced by Maine Biotechnology – Lot# [redacted] Mouse anti-teprotumumab antibody – Horizon Therapeutics, produced by Maine Biotechnology – Lot# [redacted] SULFO-TAG-mouse anti-HZN-001 antibody – Conjugated by [redacted] – Lot# [redacted]		
Regression model and weighting	4-parameter logistic regression with $1/y^2$ weighting		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Table 2 of report BIO.VR.0029-2772.01
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.3% to 3.0%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.7%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in QC levels	-3.0% to 4.4%	Table 4 of report BIO.VR.0029-2772.01
	Interbatch %CV	≤6.9%	
	Total error	≤11.3%	
Selectivity and matrix effect	10 lots normal human serum – (%bias) LLOQ QC– -13.8% to 45.0%* (%bias) HQC – -10.7% to 12.3% * One lot ([redacted]) did not meet acceptance criteria at the LLOQ level.		Table 8 of report BIO.VR.0029-2772.01
Interference and specificity	Not performed		NA
Hemolysis effect	Pooled 2% hemolyzed serum – Mean (%bias) LQC – -15.2% HQC – -6.7%		Table 9 of report BIO.VR.0029-2772.01
Lipemic effect	Pooled lipemic serum – Mean (%bias) LQC – -23.2% HQC – -13.3% Accuracy results did not meet acceptance criteria at the LQC level, indicating that lipemic samples impact the assay and introduce a negative bias outside normal acceptance criteria (≥20%) at low concentrations of teprotumumab.		Table 10 of report BIO.VR.0029-2772.01
Dilution linearity and hook effect	Highest concentration used was 480000 ng/mL and 5 dilution factors were tested. Samples can be diluted up to 9600. Mean (% bias) for all dilution factors tested: -18.2 to -12% No prozone effect was observed.		Table 7 of report BIO.VR-0029-2772.01
Bench-top/process stability	19.2 hours Mean (%bias) LQC – -9.6% HQC – -8.7%		Table 12 of report BIO.VR-0029-2772.01
Freeze-thaw stability	5 freeze-thaw cycles Mean (%bias) LQC – -10.8% (ambient thaw) HQC – -11% (ambient thaw) Freeze-thaw stability at 7 and 8 cycles at room temperature did not meet acceptance. A negative bias was observed at both LQC and HQC levels.		5 freeze-thaws – Table 13 of report BIO.VR.0029-2772.01 7 and 8 freeze-thaws – Table 4 of report BIO.VR.0029-

		2772.02
Long-term storage	217 days at -20°C Mean (%bias) LQC – -11.6% HQC – -11.3% 741 days at -80°C Mean (%bias) LQC – -9.6% HQC – -11.7%	Table 7 of report BIO.VR.0029-2772.03
Parallelism	Not performed	NA
Carryover	Not performed	NA
Method Performance in Study HZNP-TEP-102 – A Phase 1, Open-label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and PK of TEPEZZA® Subcutaneous Administration in Healthy Adult Participants: Quantitative Determination of Teprotumumab in Human Serum by a Ligand Binding Assay Employing ECL Detection Bioanalytical Report: ［5.3.3.1.1］Report BIO.SR.0029-2805.01		
Assay passing rate	Assay pass rate: 76.4% ISR pass rate: 89.5%	Table 1 of report BIO.SR.0029-2805.01 ISR – Table 9 of report BIO.SR.0029-2805.01
Standard curve performance	Cumulative bias range from LLOQ to ULOQ: -2% to 6.5% Cumulative precision from LLOQ to ULOQ: ≤9.9% CV	Table 2 of report BIO.SR.0029-2805.01
QC performance	Cumulative bias range: -6.4% to 5.2% Cumulative precision: ≤18.7% CV	Table 5 of report BIO.SR.0029-2805.01
Method reproducibility	ISR was performed in 10.3% of study samples and 89.5% of the samples met the prespecified criteria.	Table 9 of report BIO.SR.0029-2805.01
Study sample analysis stability	Samples were analyzed within 374 days of collection.	Page 8 of report BIO.SR.0029-2805.01
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Nine standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	
Method Performance in Study HZNP-TEP-303 – A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial Evaluating HZN-001 (Teprotumumab) Treatment in Japanese Patients with Active TED: Quantitative Determination of Teprotumumab in Human Serum by a Ligand Binding Assay Employing ECL Detection Bioanalytical Report: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Appendix 16.2.5 Report BIO.SR.0029-3188.01		
Assay passing rate	Assay pass rate: 100% ISR pass rate: 88.2%	Table 1 of report BIO.SR.0029-3188.01 ISR – Table 7 of report BIO.SR.0029-3188.01
Standard curve performance	Cumulative bias range from LLOQ to ULOQ: -3.0% to 8.3% Cumulative precision from LLOQ to ULOQ: ≤5.7% CV	Table 2 of report BIO.SR.0029-3188.01
QC performance	Cumulative bias range: -6.4% to -2.4% Cumulative precision: ≤11.8% CV	Table 4 of report BIO.SR.0029-3188.01
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.9% of study samples, and 88.2% of the samples met the prespecified criteria.	Table 7 of report BIO.SR.0029-3188.01

Study sample analysis stability	Samples were analyzed within 442 days of collection.	Page 9 of report BIO.SR.0029-3188.01
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Nine standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescence; HQC = high quality control; ISR = incurred sample reanalysis; LLOQ = lower limit of quantitation; LQC = low quality control; MQC = middle quality control; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; PHS = pooled human serum; QC = quality control; TED = thyroid eye disease; ULOQ = upper limit of quantitation.

表 2.7.1-10　ADA 検出に用いた生体試料分析法のライフサイクル

	Method Validation #1	Method Validation #2	Method Validation #3	Method Validation #4	Method Validation #5
Analyte	Anti-teprotumumab antibodies	Anti-teprotumumab antibodies	Anti-teprotumumab antibodies	NAbs to teprotumumab	NAbs to teprotumumab
Validation type	Full	Full	Full	Full	Full
Method ID	Validation Study# 2165-003	Validation Study #: 138-C1133-17-0128 Procedure #: IC-P-1936	Validation Study #: 0029-2773 Procedure #: BAM.0823	Validation Study # 138-C11-33-18-0043	Validation # 50482
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted] to present	[redacted]	[redacted] to present
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Serum	Serum	Serum	Serum	Serum
Platform	ECL	ECL	ECL	ECL	ECL
Format	A validated ECL format using streptavidin-coated plates incubated with teprotumumab master mix	A validated ECL assay format that using an acid dissociation master mix to detect anti-teprotumumab antibodies.	A validated ECL assay format that using an acid dissociation master mix to detect anti-teprotumumab antibodies.	A validated cell-based assay that utilizes the DiscoverX PathHunter® HEK293 IGF1R cell line. Cells exhibit measurable dose-response signal for the stimulation with IGF−1 ligand. Dose-response suppression of this signal by teprotumumab and dose-response recovery of the assay signal after addition NAb positive samples.	A validated cell-based assay that utilizes the DiscoverX PathHunter® HEK293 IGF1R cell line. Cells exhibit measurable dose-response signal for the stimulation with IGF−1 ligand. Dose-response suppression of this signal by teprotumumab and dose-response recovery of the assay signal after addition NAb positive samples.
Stock reference, lot number, expiration date	Reference drug teprotumumab (RV-001), lot [redacted], expiration date [redacted]	Reference drug teprotumumab, lot [redacted], expiration date [redacted] and lot [redacted], expiration date [redacted]	Reference drug teprotumumab, lot [redacted], expiration date [redacted] and lot [redacted], expiration date [redacted]	Reference drug teprotumumab, lot [redacted], expiration date [redacted]	Reference drug teprotumumab, lot [redacted], expiration date [redacted]

表 2.7.1-10　ADA 検出に用いた生体試料分析法のライフサイクル

	Method Validation #1	Method Validation #2	Method Validation #3	Method Validation #4	Method Validation #5
PC concentrations	LPC – 0.25 µg/mL MPC – 1 µg/mL HPC – 4 µg/mL	LPC1 – 15.63 ng/mL LPC2 – 62.50 ng/mL MPC – 250.0 ng/mL HPC – 1000 ng/mL	LPC – 6 ng/mL MPC – 30 ng/mL HPC – 90 ng/mL	LPC – 60 µg/mL MPC – 80 µg/mL HPC – 160 µg/mL	LPC – 45.5 µg/mL MPC – 7.5 µg/mL HPC – 30 µg/mL
Matrix study population	Healthy participants	Healthy participants and participants with Graves' disease	Healthy participants and participants with Graves' disease	Healthy participants and participants with Graves' disease	Healthy participants
Link to reports and applicable amendments	［5.3.1.4.1］ 2165-006 (reports of bioanalytical and analytical methods for human studies)	［5.3.1.4.4］ AR138-C1133-17-0128, AR138-C1133-17-0128 Addendum 1, AR138-C1133-17-0128 Addendum 2 (reports of bioanalytical and analytical methods for human studies)	［5.3.1.4.6］ BIO.VR.0029-2773.02 (includes original report), BIO.VR.0029-2773.03 (reports of bioanalytical and analytical methods for human studies)	［5.3.1.4.7］ AR138-C1133-18-0043 (reports of bioanalytical and analytical methods for human studies)	［5.3.1.4.8］ 50482 (reports of bioanalytical and analytical methods for human studies)
Synopsis of amendment history	NA	In-study cut point determination for HZNP-TEP-301/302 and correction of drug tolerance concentrations (Addendum 1); Long-term storage stability (Addendum 2)	Disease state cut point determination and selectivity assessment for Graves' disease and qualification of new reagent lots (.03)	NA	NA

Abbreviations:　ECL = electrochemiluminescence; HPC = high positive control; IGF-1 = insulin-like growth factor 1; IGF-1R = insulin-like growth factor 1 receptor; LPC = low positive control; MPC = middle positive control; NA = not applicable; Nab = neutralizing antibody; PC = positive control.

表 2.7.1-11　ADA 検出に用いた生体試料分析法の要約

[redacted]社の ADA 分析法（2165-002）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Ligand Binding Method to Detect Anti-RV-001 Antibodies in Human Serum (［5.3.1.4.2］Report 2165-002)		
Method description	MSD streptavidin-coated plates were utilized. Prior to sample plating, the plate was blocked with blocking buffer (3% BSA in 1× PBS). Required samples were added to the appropriate wells of a storage plate. Teprotumumab Master mix [teprotumumab-biotin + teprotumumab-SULFO-TAG + assay buffer (0.5% BSA, 0.05% Tween® 20 in 1× PBS)] was added to required wells of the storage plate, and the storage plate was incubated. The incubated samples were added to duplicate wells of the preblocked and washed streptavidin-coated plate. The plate was incubated and washed. The 2× Read Buffer T was added to the wells.		
Material used for PCs and concentration	Rabbit anti-teprotumumab (anti-RV-001) Antibody – [redacted], produced by Pacific Immunology Corp. – Lot [redacted] NC (Blank) LPC – 0.25 µg/Ml MPC – 1 µg/Ml HPC – 4 µg/Ml		
Minimum required dilutions	NA		
Source and lot of reagents	Teprotumumab (RV-001) – Roche – Lot # [redacted] Rabbit anti-teprotumumab (anti-RV-001) Antibody – [redacted], produced by Pacific Immunology Corp. – Lot [redacted] Biotinylated-teprotumumab – Roche, conjugated by [redacted] – Lot# [redacted] SULFO-TAG-teprotumumab – Roche, conjugated by [redacted] – Lot# [redacted]		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
SCP, CCP, and TCP	Correction factor for negative cutoff (SCP): 158.50 CCP: 53.94%		Table 2 and Appendix B of report 2165-002
Performance of PCs during accuracy and precision runs	Interbatch precision (%CV)	NC – 13.5% LPC – 9.3% MPC – 9.0% HPC – 7.6%	Performance of PCs during accuracy and precision runs
	PC response ranges	NC – 93 to 228 LPC – 7116 to 12864 MPC – 29565 to 52153 HPC – 129008 to 211008	
Sensitivity	7.8125 ng/mL (normal samples)		Table 6 of report 2165-002
Selectivity and matrix effect	Not performed		NA
Interference and specificity	An irrelevant antibody, mouse antihuman CD106, was prepared at the LPC, MPC, HPC levels. A negative anti-teprotumumab antibody response in these samples demonstrated the specificity of the assay.		Page 7 and Table 7 of report 2165-002
Drug tolerance	LPC – 1.953125 µg/Ml HPC – 62.5 µg/Ml		Table 5 of report 2165-002
Hemolysis effect	Not performed		NA
Lipemic effect	Not performed		NA
Bench-top/process stability	6 hours Precision (%CV) LPC – 0.2% to 2.1% (ambient thaw) LPC – 0.1% to 2.8% (4°C thaw) HPC – 0.2% to 3.1% (ambient thaw) HPC – 1.2% to 2.0% (4°C thaw)		Table 8 of report 2165-002

Freeze-thaw stability	9 freeze-thaw cycles Precision (%CV) LPC – 1.7% to 6.6% (-20°C) LPC – 0.1% to 0.2% (-70°C) HPC – 0.3% to 1.4% (-20°C) HPC – 3.9% to 5.5% (-70°C)	Table 9 of report 2165-002
Long-term storage	Not performed	NA
Method Performance in Study TED01RV – A Multicenter, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of RV-001, an IGF-1R Antagonist Antibody (Fully Human), Administered Q3W by IV Infusion in Patients Suffering From Active TED: Bioanalytical Sample Analysis of RV 001 and Anti-RV 001 Antibodies in Human Serum: River Vision Development Corp. Clinical Protocol Number TED01RV Bioanalytical Report: ［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period Appendix 16.2.5 Report 2165-003		
Assay passing rate	Assay pass rate: 78.6%	Table 1 of report 2165-003
PC performance	Inter-run precision (%CV) (without drug added) – NC – 14.9% LPC – 13.7% MPC – 14.1% HPC – 15.3%	Tables 2 and 3 of report 2165-003

Abbreviations: BSA = bovine serum albumin; CCP = confirmatory cut point; CV = coefficient of variation; HPC = high positive control; IGF-1R = insulin-like growth factor 1 receptor; IV = intravenous; LPC = low positive control; MPC = middle positive control; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; NC = negative control; PBS = phosphate buffered saline; PC = positive control; Q3W = every 3 weeks; SCP = screening cut point; TCP = titer cut point; TED = thyroid eye disease.

[redacted]社の ADA 分析法（IC-P-1936）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Qualitative Determination of Antibodies to Teprotumumab in Human Serum Using an ECL Assay (［5.3.1.4.4］138-C1133-17-0128, 138-C1133-17-0128 Addendum 1, 138-C1133-17-0128 Addendum 2)	
Method description	Samples were treated with acid to dissociate any antibody drug complexes and then incubated with master mix (4 µg/mL biotinylated-teprotumumab +4 µg/mL SULFO-TAG-teprotumumab). Samples were transferred to blocked MSD streptavidin-coated 96-well plate, incubated, visualized with MSD Read Buffer T (2×), and read on the MSD QuickPlex™ SQ 120.	
Material used for PCs and concentration	Rabbit anti-teprotumumab antibody - Horizon Therapeutics, produced by Maine Biotechnology – Lot# [redacted] NC – 0 ng/mL LPC1 – 15.63 ng/mL LPC2 – 62.50 ng/mL MPC – 250 ng/mL HPC – 1000 ng/mL	
Minimum required dilutions	1:2	
Source and lot of reagents	Teprotumumab – Horizon Therapeutics - Lot# [redacted] Rabbit anti-teprotumumab antibody - Horizon Therapeutics, produced by Maine Biotechnology – Lot# [redacted] Biotin-teprotumumab – Conjugated by [redacted] – Lot# [redacted] SULFO-TAG-teprotumumab – Conjugated by [redacted] – Lot# [redacted]	
Validation parameters	Method validation summary	Source location
SCP, CCP, and TCP	Normal human serum (48 individual lots) – SCP: 1.1 with a false positive error rate of 5.0% CCP: ≥29% inhibition with an error rate of 1.0% TCP: 1.16 with a false positive rate of 1.0%	Tables B and 2 of report 138-C1133-17-0128 Graves' disease – Table A

	Grave's disease human serum (72 predose samples from HZNP-TEP-301) – SCP: 1.28 with a false positive error rate of 5.0% CCP: ≥23.0% inhibition with an error rate of 1.0% TCP: 1.38 with a false positive error rate of 0.1%		of report 138-C1133-17-0128 Addendum 1
Performance of PCs during accuracy and precision runs (normal human serum)	Interbatch precision (%CV)	NC – 23% LPC – 13% MPC – 15% HPC – 18%	Tables A and 2 of report 138-C1133-17-0128
	PC response ranges	NC – ≤129 LPC – 133 to 274 MPC – 346 to 801 HPC – 1046 to 2910	
Sensitivity	Normal human serum – 27.72 ng/mL without drug added 15.63 ng/mL with drug added (25 µg/mL teprotumumab) Grave's disease human serum – 39.63 ng/mL without drug added		Table 3 of report 138-C1133-17-0128 Grave's disease – Table 4 of report 138-C1133-17-0128 Addendum 1
Selectivity and matrix effect	10 lots normal human serum – 9 of 10 screened and confirmed negative (unspiked) 10 of 10 screened and confirmed positive (spiked with 62.5 ng/mL PC) 10 lots Grave's disease human serum 10 of 10 screened and confirmed negative (unspiked) 10 of 10 screened and confirmed negative (spiked with 62.5 ng/mL PC)		Tables 6 of report 138-C1133-17-0128 Grave's disease – Table 5 of report 138-C1133-17-0128 Addendum 1
Interference and specificity	Not performed		NA
Drug tolerance	400 µg/mL		Tables D and 7 of report 138-C1133-17-0128
Hemolysis effect	3 lots hemolyzed human serum – 3 of 3 screened and confirmed negative (unspiked) 3 of 3 screened and confirmed positive (spiked with 62.5 ng/mL PC)		Table 6 of report 138-C1133-17-0128
Lipemic effect	2 lots hyper-lipemic human serum – 2 of 2 screened and confirmed negative (unspiked) 2 of 2 screened and confirmed positive (spiked with 62.5 ng/mL PC)		Table 6 of report 138-C1133-17-0128
Bench-top/process stability	24 hours		Table 8 of report 138-C1133-17-0128
Freeze-thaw stability	5 freeze-thaw cycles		Table 8 of report 138-C1133-17-0128
Long-term storage	12 months at -20°C and -70°C		Tables 3 and 4 of report 138-C1133-17-0128 Addendum 2
Parallelism	Not performed		NA
Carryover	Not performed		NA

Method Performance in Study HZNP-TEP-301 – A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Participants With Active TED: Qualitative Determination of Antibodies to HZN-001 in Human Serum Using an Acid Dissociation Mastermix ECL Assay Bioanalytical Report: ［5.3.5.1.2］OPTIC CSR for Treatment Period Appendix 16.2.5 Report 138-C1133-17-0130		
Assay passing rate	Assay pass rate: 64%	Table 1 of report 138-C1133-17-0130
PC performance	Inter-run precision (%CV) (Screen PCs) – NC – 9.5%	Tables 3 and 6 of report 138-C1133-17-0130

	LPC – 17.1% MPC – 22.7% HPC – 24.2%	
Method Performance in Study HZNP-TEP-302 – Multicenter, Safety and Efficacy, Open-label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Participants With TED: Quantitative Determination of Teprotumumab in Human Serum by a Ligand Binding Assay Employing ECL Detection Bioanalytical Report: ［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Appendix 16.2.8 Report 138-C1133-19-0121		
Assay passing rate	Assay pass rate: 57%	Table 1 of report 138-C1133-19-0121
PC performance	Inter-run precision (%CV) (Screen PCs) – NC – 5.8% LPC – 11.7% MPC – 11.9% HPC – 30.2%	Tables 4 through 6 of report 138-C1133-19-0121

Abbreviations: CCP = confirmatory cut point; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent/electrochemiluminescence; HPC = high positive control; LPC = low positive control; MPC = middle positive control; MSD = Meso Scale Discovery; NA = not applicable; NC = negative control; PC = positive control; SCP = screening cut point; TCP = titer cut point; TED = thyroid eye disease.

[redacted]社の ADA 分析法（BAM.0823）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Ligand Binding Assay for Determination of Antibodies Against Teprotumumab in Human Serum by ECL (［5.3.1.4.6］BIO.VR.0029-2773.02 and BIO.VR.0029.2773.03)	
Method description	Samples, PCs, and NCs were incubated with assay buffer (for Screening or Titer tier) or assay buffer +100 µg/mL teprotumumab (for Confirmatory tier) and master mix (4 µg/mL biotinylated-teprotumumab +4 µg/mL SULFO-TAG-teprotumumab). Samples were transferred to blocked MSD Streptavidin GOLD 96-well SECTOR plate, incubated, visualized with MSD Gold Read buffer, and read on the MSD QuickPlex™ SQ 120.	
Material used for PCs and concentration	Rabbit anti-teprotumumab antibody - Horizon Therapeutics, produced by Maine Biotechnology – Lot# [redacted] NC – 0.0 ng/mL LPC – 6 ng/mL MPC – 30 ng/mL HPC – 90 ng/mL	
Minimum required dilutions	1:2	
Source and lot of reagents	Teprotumumab – Horizon Therapeutics - Lot# [redacted] Rabbit anti-teprotumumab antibody - Horizon Therapeutics, produced by Maine Biotechnology – Lot# [redacted] Biotin-teprotumumab – Conjugated by [redacted] – Lot# [redacted] SULFO-TAG-teprotumumab – Conjugated by [redacted] – Lot# [redacted]	
Validation parameters	Method validation summary	Source location
SCP, CCP, and TCP	Normal human serum (50 individual lots) – SCP: 1.26 with a false positive error rate of 5.0% CCP: 26.4% inhibition with an error rate of 1.0% TCP: 1.48 with a false positive rate of 0.1% Grave's disease human serum (27 individual lots) – SCP: 1.02 with a false positive error rate of 5.0% CCP: 23.0% inhibition with an error rate of 1.0% TCP: 1.18 with a false positive error rate of 0.1%	Page 9 and Table 6 of report BIO.VR.0029-2773.02 Graves' disease – Page 6 and Table 6 of report BIO.VR.0029-2773.02

Performance of PCs during accuracy and precision runs	Interbatch precision (%CV)	NC – 11.0% LPC – 7.1% MPC – 9.2% HPC – 7.6%	Performance of PCs during accuracy and precision runs
	PC response ranges	NC – 49 to 97 LPC – 173 to 266 MPC – 594 to 1046 HPC – 1771 to 2809	
Sensitivity	1 ng/mL without drug added 1 ng/mL with drug added (25 µg/mL teprotumumab)		Tables 13 and 14 of report BIO.VR.0029-2773.03
Selectivity and matrix effect	10 lots normal human serum – 9 of 10 screened and confirmed negative (unspiked) 10 of 10 screened and confirmed positive (spiked with 6 ng/mL PC) 10 lots Grave's disease human serum 10 of 10 screened and confirmed negative (unspiked) 10 of 10 screened and confirmed positive (spiked with 6 ng/mL PC)		Tables 8 and 9 of report BIO.VR.0029-2773.02
Interference and specificity	Not performed		NA
Drug tolerance	For screening tier: >800 ng/mL at PC levels of 200 ng/mL and 100 ng/mL 400 ng/mL at PC level of 60 ng/mL <20 ng/mL at PC level of 6 ng/mL For confirmatory tier: >800 ng/mL at PC level of 100 ng/mL 400 ng/mL at PC level of 60 ng/mL <20 ng/mL at PC level of 6 ng/mL		Tables 15 and 16 of report BIO.VR.0029-2773.02
Hemolysis effect	5 lots 2% hemolyzed human serum – 4 of 5 screened negative (unspiked) 5 of 5 confirmed negative (unspiked) 5 of 5 screened and confirmed positive (spiked with 6 ng/mL PC)		Tables 8 and 9 of report BIO.VR.0029-2773.02
Lipemic effect	5 lots hyperlipemic human serum – 5 of 5 screened and confirmed negative (unspiked) 5 of 5 screened and confirmed positive (spiked with 6 ng/mL PC)		Tables 8 and 9 of report BIO.VR.0029-2773.02
Bench-top/process stability	18.0 hours		Tables 13 and 14 of report BIO.VR.0029-2773.02
Freeze-thaw stability	5 freeze-thaw cycles without drug added 5 freeze-thaw cycles with drug added (25 µg/mL teprotumumab)		Tables 15 and 16 of report BIO.VR.0029-2773.02
Long-term storage	Not performed		NA
Parallelism	Not performed		NA
Carryover	Not performed		NA
Method Performance in Study HZNP-TEP-102 – A Phase 1, Open-label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of TEPEZA® Subcutaneous Administration in Healthy Adult Participants: Detection of Antibodies Against Teprotumumab in Human Serum by a Bridging ECL Assay Bioanalytical Report: ［5.3.3.1.1］Report BIO.SR.0029-2806.02			
Assay passing rate	Assay pass rate: 100%		Table 2 of report BIO.SR.0029-2806.02
PC performance	Inter-run precision (%CV) (without drug added) – NC – 4.8% LPC – 4.2%		Page 7 and Table 3 of report BIO.SR.0029-2806.02

	MPC – 5.6% HPC – 6.4%	
Method Performance in Study HZNP-TEP-303 – A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial Evaluating HZN-001 (Teprotumumab) Treatment in Japanese Patients With Active TED: Quantitative Determination of Teprotumumab in Human Serum by a Ligand Binding Assay Employing ECL Detection Bioanalytical Report: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Appendix 16.2.5 Report BIO.SR.0029-3187.01		
Assay passing rate	Assay pass rate: 75% An investigation was opened to determine the root cause of repeated run failure (>2 failings runs total; runs 7 and 8). Differences in reagents, PC preps, and analyst variability were examined as possible causes for the run failures. It was concluded that the differences in PC results warranted an update to the assay per the lab's SOPs. Revised PC responses range: NC – 45 to 116 LPC – 173 to 396 MPC – 594 to 1595 HPC – 1771 to 4448	Pages 8 and 19 and Table 1 of report BIO.SR.0029-3187.01
PC performance	Inter-run precision (%CV) (without drug added) – NC – 5.1% LPC – 8.3% MPC – 9.4% HPC – 9.1% Inter-run precision (%CV) (with drug added [25 µg/mL teprotumumab]) – NC – 3.1% LPC – 4.4% MPC – 3.5% HPC – 6.3%	Pages 8-9 and Tables 2 through 7 of report BIO.SR.0029-3187.01

Abbreviations: CCP = confirmatory cut point; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent/electrochemiluminescence; HPC = high positive control; LPC = low positive control; MPC = middle positive control; NA = not applicable; NC = negative control; PC = positive control; SCP = screening cut point; SOP = standard operating procedure; TCP = titer cut point; TED = thyroid eye disease.

[redacted]社の中和抗体分析法

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method Validation Report of Cell-based Assay for the Detection of NAbs to Teprotumumab (HZN-001) in Human Serum Using the DiscoverX PathHunter® IGF1R Bioassay (［5.3.1.4.7］Report AR138-C1133-18-0043)
Method description	The NAb cell-based assay utilizes the DiscoverX PathHunter® HEK293 IGF1R cell line. The cells exhibit measurable dose-response signal for the simulation with IGF-1 ligand, dose-response suppression of this signal by teprotumumab, and finally dose-response recovery if the assay signal after addition of NAb positive sample. The assay utilizes enzyme fragment complementation technology, where after IGF-1R activation the inactive β-gal fragments are forced to complement through protein-protein interactions to form an active β-gal enzyme. β-gal enzymatic activity quantitatively measured using a chemiluminsescent substrate.
Material used for NCs/PCs and concentration	Mouse anti-teprotumumab antibody - Horizon Therapeutics, produced by Maine Biotechnology – Lot# [redacted] LPC – 60 µg/mL MPC – 80 µg/mL HPC – 160 µg/mL Teprotumumab – Horizon Therapeutics – Lot # [redacted]

	Recombinant Human IGF-1 – DiscoverX – Lot [redacted] ([redacted]) NC1: 10% PNHS NC2: 10% PNHS spiked with 12.5 ng/mL of IGF-1 NC3: 10% PNHS spiked with 700 ng/mL of teprotumumab and 12.5 ng/mL of IGF-1 NC4: 10% PNHS spiked with 700 ng/mL of teprotumumab		
Minimum required dilutions	1:10		
Source and lot of reagents	Teprotumumab – Horizon Therapeutics – Lot # [redacted] Recombinant human IGF-1 – DiscoverX – Lot [redacted] ([redacted]) Mouse anti-teprotumumab antibody - Horizon Therapeutics, produced by Maine Biotechnology – Lot# [redacted] Figitumumab IGF-1R antibody – Creative Biolabs – Lot# [redacted] PathHunter® HEK293 IGF1R Bioassay Cells – DiscoverX – [redacted]		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
SCP and CCP	Graves' disease human serum (20 individual lots) – SCP: 1.12 with a false positive error rate of 5% CCP: 1.16 with a false positive error rate of 1%		Tables H and 4 of report AR138-C1133-18-0043
Performance of NC/PCs during accuracy and precision runs	NCs – Interbatch precision (%CV)	NC1 – 14.1% NC2 – 14.3% NC3 – 14.4% NC4 – 8.4%	NCs – Table E and 1 of report AR138-C1133-0043
	PCs – Interbatch precision (%CV)	7.4% to 21.7% (raw RLU signals) 9.5% to 23.6% (with drug) 3.7% to 22.1% (without drug) 16.3% to 3.8% (IR) 9.1% to 14.3% (NR)	PCs – Table J and 6 of report AR138-C1133-18-043
Sensitivity	NS=51 ± 4 µg/mL NR=47 ± 10 µg/mL Estimated LPC (1% false negative error rate)≈60 µg/mL		Table I of report AR138-C1133-18-043
Selectivity and matrix effect	11 lots normal human serum – 11 of 11 screened and confirmed negative (unspiked) 11 of 11 screened and confirmed positive (spiked with 700 ng/mL PC)		Table 7 of report AR138-C1133-18-0043
Interference and specificity	Anti-teprotumumab exhibited neutralizing activity against teprotumumab, but not against figitumumab. Additionally, anti-teprotumumab did not demonstrate neutralizing activity against naturally endogenous IGF-1R agonist, confirming its specificity against teprotumumab.		Table 8 of report AR138-C1133-18-0043
Drug tolerance	700 ng/mL of teprotumumab (Corresponds to 7 µg/mL of residual teprotumumab in undiluted serum)		Table 9 of report AR138-C1133-18-0043
Freeze-thaw stability	5 freeze-thaw cycles		Page 22 of report AR138-C1133-18-0043
Long-term storage	Not performed		NA

Abbreviations: β-gal = β-galactosidase; CCP = confirmatory cut point; CV = coefficient of variation; HPC = high positive control; IGF-1 = insulin-like growth factor 1; IGF-1R = insulin-like growth factor 1 receptor; IR = inhibition ratio; LPC = low positive control; MPC = middle positive control; NA = not applicable; NR = normalized ratio; NS = normalized signal; PC = positive control; PNHS = pooled normal human serum; RLU = relative light unit; SCP = screening cut point.

[redacted] ([redacted]) 社の中和抗体分析法

Bioanalytical method validation report name, amendments, and	Cell-based Assay for Detection of NAbs to Teprotumumab (HZN-001) (［5.3.1.4.8］Report 50482)

hyperlinks			
Method description	The NAb cell-based assay utilizes the DiscoverX PathHunter® HEK293 IGF1R cell line. The cells exhibit measurable dose-response signal for the simulation with IGF-1 ligand, dose-response suppression of this signal by teprotumumab, and finally dose-response recovery if the assay signal after addition of NAb positive sample. The assay utilizes enzyme fragment complementation technology, where after IGF-1R activation the inactive β-gal fragments are forced to complement through protein-protein interactions to form an active β-gal enzyme. β-gal enzymatic activity quantitatively measured using a chemiluminescent substrate.		
Material used for NCs/PCs and concentration	Mouse anti-teprotumumab antibody - Horizon Therapeutics, produced by Maine Biotechnology – Lot# [redacted] LPC – 45.5 µg/mL MPC – 7.5 µg/mL HPC – 30 µg/mL Teprotumumab – Horizon Therapeutics – Lot # [redacted] Recombinant Human IGF-1 – DiscoverX – Lot [redacted] NC1: 10% PNHS NC2: 10% PNHS spiked with 200 ng/mL of IGF-1 NC3: 10% PNHS spiked with 1400 ng/mL of teprotumumab and 200 ng/mL of IGF-1		
Minimum required dilutions	1:10		
Source and lot of reagents	Teprotumumab – Horizon Therapeutics – Lot # [redacted] Recombinant Human IGF-1 – DiscoverX – Lot [redacted] Mouse anti-teprotumumab antibody - Horizon Therapeutics, produced by Maine Biotechnology – Lot# [redacted] Figitumumab IGF-1R antibody – Creative Biolabs – Lot# [redacted] PathHunter® HEK293 IGF1R Bioassay Cells – DiscoverX – [redacted]		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
SCP and CCP	Normal human serum (20 individual lots) – SCP: 1.09 with a false positive error rate of 5% CCP: 1.18 with a false positive error rate of 1%		Table 5 of report 50482
Performance of PCs during accuracy and precision runs	NCs - Interbatch precision (%CV)	NC1 – 16.3% NC2 – 10.7% NC3 – 15.3% NC4 – 19.7%	NCs – Table 1 and Annex 1 of report 50482
	PCs – Interbatch precision (%CV)	9.7% to 15.4% (raw RLU signals) 6.9% to 11.8% (with drug) 2.7% to 3.4% (without drug) 7.3% to 15.9% (IR) 8.8% to 9.9% (NR)	PCs – Tables 6 through 8 and Annex 4 of report 50482
Sensitivity	NS (SCP)=2.257 µg/mL Estimated LPC (1% false negative error rate) based on NS=3.988 µg/mL NR (CCP)=2.705 µg/mL Estimated LPC (1% false negative error rate) based on NR=6.240 µg/mL		Annex 3 of report 50482
Selectivity and matrix effect	11 lots normal human serum – 11 of 11 screened and confirmed negative (unspiked) 9 of 11 screened positive (spiked with 5.5 µg/mL PC) 10 of 11 confirmed positive (spiked with 5.5 µg/mL PC)		Annex 5 of report 50482
Interference and specificity	Anti-teprotumumab exhibited neutralizing activity against teprotumumab but not against figitumumab. Additionally, anti-		Annexes 7 through 8 of report 50482

	teprotumumab did not demonstrate neutralizing activity against naturally endogenous IGF-1R agonist, confirming its specificity against teprotumumab.	
Drug tolerance	2800 ng/mL at PC of 0 µg/mL (Corresponds to 28 µg/mL of residual teprotumumab in undiluted serum)	Table 9 and Annexes 10 through 12 of report 50482
Freeze-thaw stability	Not performed	NA
Long-term storage	Not performed	NA

Abbreviations: β-gal = β-galactosidase; CCP = confirmatory cut point; CV = coefficient of variation; HPC = high positive control; IGF-1 = insulin-like growth factor-1; IGF-1R = insulin-like growth factor receptor; IR = inhibition ratio; LPC = low positive control; MPC = middle positive control; NA = not applicable; Nab = neutralizing antibody; NC = negative control; NR = normalized ratio; NS = normalized signal; PNHS = pooled normal human serum; PC = positive control; RLU = relative light unit; SCP = screening cut point.

目次

2.7.2　臨床薬理試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.1.1　臨床薬理評価の概要 6
2.7.2.1.2　母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析 7
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1　健康被験者を対象とした HZNP-TEP-102 試験（静脈内投与コホート） 9
2.7.2.2.2　活動性 TED 患者を対象とした TED01RV 試験 10
2.7.2.2.3　活動性 TED 患者を対象とした OPTIC 試験 11
2.7.2.2.4　活動性 TED 患者を対象とした OPTIC-X 試験 12
2.7.2.2.5　活動性 TED 患者を対象とした OPTIC-J 試験 13
2.7.2.2.6　慢性 TED 患者を対象とした HZNP-TEP-403 試験 14
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.3.1　薬物動態の特性 15
2.7.2.3.1.1　吸収、分布、代謝、及び排泄 15
2.7.2.3.1.2　母集団薬物動態 16
2.7.2.3.1.3　内因性要因 19
2.7.2.3.1.4　外因性要因 21
2.7.2.3.2　曝露－反応解析 22
2.7.2.3.2.1　曝露－有効性解析 23
2.7.2.3.2.2　曝露－安全性解析 27
2.7.2.3.3　免疫原性 33
2.7.2.3.4　心血管系の安全性 34
2.7.2.3.5　用量設定の根拠 34
2.7.2.4　特別な試験 35
2.7.2.5　結論 36
2.7.2.6　参考文献 37
2.7.2.7　付録 39

表目次

表 2.7.2-1　テプロツムマブの臨床薬理を評価した試験 8
表 2.7.2-2　テプロツムマブ 1500 mg を IV 投与したときのテプロツムマブの PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（n=10） 10
表 2.7.2-3　成人被験者にテプロツムマブを IV 投与したときの母集団 PK パラメータの要約 17
表 2.7.2-4　TED 患者 176 例から得られた個別 PK パラメータのポストホック推定値の要約 17

表 2.7.2-5　TED 患者にテプロツムマブを 10 mg/kg で初回投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回投与したときの母集団 PK モデルに基づく PK パラメータ（予測値）..... 18
表 2.7.2-6　定常状態でのテプロツムマブの幾何平均予測値（%CV）　（体重の四分位数カテゴリー別）..... 19
表 2.7.2-7　定常状態でのテプロツムマブの幾何平均予測値（%CV）　（地域別）..... 20
表 2.7.2-8　定常状態でのテプロツムマブの幾何平均予測値（%CV）　（健康状態別）..... 20
表 2.7.2-9　曝露－反応解析の要約..... 22
表 2.7.2-10　テプロツムマブの臨床薬理を評価した試験..... 39
表 2.7.2-11　TED 患者を対象とした各試験の血清中テプロツムマブ濃度の実測値（μg/mL）の要約..... 45

図目次

図 2.7.2-1　TED 患者でのテプロツムマブの母集団 PK モデル..... 16
図 2.7.2-2　TED 患者にテプロツムマブを 10 mg/kg で初回投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回投与したときの濃度－時間プロファイル（予測値）..... 18
図 2.7.2-3　TED 患者での Week 24 の眼球突出奏効とテプロツムマブの曝露量の関連..... 23
図 2.7.2-4　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する Week 24 の眼球突出奏効率のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット..... 24
図 2.7.2-5　TED 患者での Week 24 の両眼複視奏効とテプロツムマブの曝露量の関連..... 25
図 2.7.2-6　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する Week 24 の両眼複視奏効率のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット..... 25
図 2.7.2-7　TED 患者での Week 24 の複視完全奏効とテプロツムマブの曝露量の関連..... 26
図 2.7.2-8　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する Week 24 の複視完全奏効率のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット..... 27
図 2.7.2-9　TED 患者での高血糖とテプロツムマブの曝露量の関連..... 28
図 2.7.2-10　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する高血糖のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット..... 28
図 2.7.2-11　TED 患者での筋痙縮とテプロツムマブの曝露量の関連..... 29
図 2.7.2-12　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する筋痙縮のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット..... 30
図 2.7.2-13　TED 患者での聴覚障害とテプロツムマブの曝露量の関連..... 31
図 2.7.2-14　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する聴覚障害のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット..... 31
図 2.7.2-15　TED 患者での注入に伴う反応とテプロツムマブの曝露量の関連..... 32
図 2.7.2-16　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する注入に伴う反応のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット..... 33

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CL	clearance	クリアランス
$C_{max,ss}$	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
$C_{min,ss}$	minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CRCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
ECG	electrocardiogram	心電図
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
hERG	human ether-a-go-go-related gene	―
HbA1c	glycated hemoglobin	糖化ヘモグロビン
IGF-1	insulin-like growth factor-1	インスリン様成長因子-1
IGF-2	insulin-like growth factor-2	インスリン様成長因子-2
IGF-1R	insulin-like growth factor-1 receptor	インスリン様成長因子-1 受容体
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG-1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL	interleukin	インターロイキン
ISS	Integrated Summary of Safety	―
IV	intravenous(ly)	静脈内
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Q	inter-compartment clearance	コンパートメント間クリアランス
Q1	1^{st} quartile	第 1 四分位数
Q3	3^{rd} quartile	第 3 四分位数
Q3W	every 3 weeks	3 週間ごと
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SC	subcutaneous(ly)	皮下

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
SD	standard deviation	標準偏差
TED	thyroid eye disease	甲状腺眼症
TSHR	thyroid-stimulating hormone receptor	甲状腺刺激ホルモン受容体
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
V_c	volume of distribution in the central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V_p	volume of distribution in the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

テプロツムマブ（HZN-001）は、インスリン様成長因子-1 受容体（IGF-1R）阻害薬として作用する完全ヒト型免疫グロブリン G1（IgG-1）モノクローナル抗体（mAb）である。テプロツムマブはヒト IGF-1R の細胞外ドメインに高い親和性と選択性で結合し、内在性リガンドであるインスリン様成長因子-1（IGF-1）及びインスリン様成長因子-2（IGF-2）の両方による活性化を阻害する。

IGF-1R は甲状腺眼症（TED）の病態生理で重要な役割を果たしており、IGF-1R の阻害により、TED の特徴である眼窩の炎症、細胞外マトリックスの過剰合成、及び組織増殖を誘導する根本的な免疫病因が阻害されることが示されている（Pritchard et al., 2003; Smith and Hoa, 2004; Boschi et al., 2005; Ezra et al., 2012; Hoa et al., 2012; Smith et al., 2017; Ugradar et al., 2021）。したがって、テプロツムマブは、IGF-1R を標的とすることにより甲状腺刺激ホルモン受容体（TSHR）シグナル伝達複合体を阻害して眼窩線維芽細胞の自己免疫活性化を防ぎ、TED の根本的な病因を抑制すると考えられる。過去の研究で、血清中テプロツムマブ濃度が 20 µg/mL に達すると標的介在性クリアランスの飽和度が 90%を上回る（IGF-1R の飽和度が 90%を上回る）ことが報告されている（Xin et al., 2021）。第 2 相試験（TED01RV 試験）及び第 3 相試験［HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験）及び HZNP-TEP-302 試験（OPTIC-X 試験）］では、TED 患者の大部分で 20 µg/mL を上回るテプロツムマブのトラフ濃度が維持されると予測される投与レジメンとして、初回に 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を 3 週間ごと（Q3W）で投与するレジメンを選択した。

当初、TED01RV 試験、OPTIC 試験、及びがん患者を対象とした第 1 相 BO19373 試験の 3 試験のデータを基にテプロツムマブの母集団薬物動態（PK）モデルを構築した。テプロツムマブの PK は、中心コンパートメントからの 1 次消失及び末梢コンパートメントからの再分布を伴う 2 コンパートメントモデルによって適切に記述された（Xin et al., 2021）。選択した投与レジメン（10 mg/kg で初回投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回投与）での投与で、大部分の TED 患者でトラフ濃度が 20 µg/mL を上回ることが確認された。現時点では、健康被験者、並びに活動性及び慢性 TED 患者を対象とした試験から多くの PK データが利用可能である。したがって、健康被験者を対象とした HZNP-TEP-102 試験、活動性 TED 患者を対象とした TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、HZNP-TEP-303 試験（OPTIC-J 試験）、及び慢性 TED 患者を対象とした HZNP-TED-403 試験の 6 試験のデータを基にした新たな母集団 PK モデルを構築した。以降、本概要で記載する母集団 PK モデルは、6 試験のデータを基にした新たな母集団 PK モデルを指している。

TED 患者を対象とした試験［活動性 TED（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験）、及び慢性 TED（HZNP-TEP-403 試験）］のデータを用いて曝露－反応解析を実施した。

本概要では、TED を効能効果とするテプロツムマブの製造販売承認申請のため、健康被験者を対象とした第 1 相 HZNP-TEP-102 試験［静脈内（IV）投与したコホートのみ］、活動性 TED 患者を対象とした第 2 相 TED01RV 試験、第 3 相試験［OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験（日本人患者）］、及び慢性 TED 患者を対象とした第 4 相 HZNP-TED-403 試験のデータを基にした母集団 PK 解析の結果（2.7.2.3.1.2）、曝露－反応解析の結果（2.7.2.3.2）、及び免疫原性の結果（2.7.2.3.3）を要約した。用量設定の根拠を 2.7.2.3.5 に示す。

他の mAb と同様に、テプロツムマブは、質量が大きく、標的に対する特異性が高いため、human ether-a-go-go-related gene（hERG）チャネル及び心臓に発現する他のイオンチャネルと直接相互作用する可能性は低い。利用可能な非臨床及び臨床試験のデータから、テプロツムマブは QT 延長のリスクは低いと予測されたため、ICH E14 に基づく QT 評価試験は不要と考え、実施しなかった。

HZNP-TEP-102 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験で、テプロツムマブの免疫原性を評価した結果、テプロツムマブ投与後に臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった。

2.7.2.1.1　臨床薬理評価の概要

テプロツムマブの PK プロファイルを健康被験者 10 例［HZNP-TEP-102 試験（2.7.2.2.1）］、活動性 TED 患者 135 例［TED01RV 試験（2.7.2.2.2）、OPTIC 試験（2.7.2.2.3）、OPTIC-X 試験（2.7.2.2.4）、OPTIC-J 試験（2.7.2.2.5）］で評価した。また、母集団 PK 解析では、慢性 TED 患者 41 例［HZNP-TEP-403 試験（2.7.2.2.6）］の成績も使用した。

母集団 PK モデルを構築し、上記の 6 試験で収集したデータを基に解析した。母集団 PK モデルとして、中心コンパートメントからの一次消失及び末梢コンパートメントからの再分布を伴う 2 コンパートメントモデルを用いた。母集団 PK 解析の詳細なバリデーション報告書（Population Pharmacokinetic Analysis of Teprotumumab in Healthy Participants and Patients with Active or Chronic Thyroid Eye Disease、Report No: Horizon-PopPK-003）を［5.3.3.5.1］に添付した。

TED 患者を対象とした試験［活動性 TED（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験）、及び慢性 TED（HZNP-TEP-403 試験）］のデータを用いて曝露－反応解析を実施した。曝露－反応解析の詳細な報告書（Population Exposure-response Analysis of Teprotumumab in Patients with Active and Chronic Thyroid Eye Disease、Report No: HZN-ER-003）を［5.3.4.2.1］に添付した。

テプロツムマブは、内因性 IgG-1 と同様に、主にタンパク質分解経路による異化作用で除去されるため、薬物代謝酵素の調整を受けない。mAb は、肝臓、腎臓、又は胆汁による小分子の排泄に直接的な影響を及ぼさないと予想される。テプロツムマブによるサイトカインを介した薬物代謝酵素への間接的な影響も考えにくい。したがって、テプロツムマブは他の薬物と相互作用しないと考えられる。腎機能障害患者及び肝機能障害患者を含む特別な集団を対象としたテプロツムマブの臨床試験は実施しなかった。内因性要因がテプロツムマブの PK に及ぼす影響を

2.7.2.3.1.3 に示す。腎機能及び肝機能の低下はテプロツムマブの PK に重要な影響を及ぼさないと考えられる。

製剤、用量・用法、及び患者集団を含む主な試験デザインを表 2.7.2-1 に示す。上記 6 試験の PK 結果を 2.7.2.2 に示す。各試験の治験総括報告書（CSR）をモジュール 5 に添付した。

2.7.2.1.2　母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析

母集団 PK の解析法は、米国食品医薬品局（FDA）の Guidance for Industry Population Pharmacokinetics（FDA, 2022）及び欧州医薬品委員会（CHMP）の Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analysis（EMEA, 2007）に従った。

母集団 PK 解析に用いたデータセットには、健康被験者 10 例［第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）］、活動性 TED 患者 135 例［第 2 相試験（TED01RV 試験）、第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）］、慢性 TED 患者 41 例［第 4 相試験（HZNP-TEP-403 試験）］から得られた 1168 点の血清中テプロツムマブ濃度のデータが含まれた。

ベースラインの年齢、体重、性別、民族（ヒスパニック系、非ヒスパニック系）、人種（アジア人、黒人、白人、その他）、健康状態（健康、活動性 TED、慢性 TED）、地域（日本、日本以外）、喫煙状況（非喫煙者、喫煙者）、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、及びクレアチニンクリアランス（CRCL）を共変量とし、テプロツムマブの PK に及ぼす影響を評価した。母集団 PK 解析の方法とその結果の詳細を［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 に示す。母集団 PK 解析結果の要約を 2.7.2.3.1.2 に示す。

曝露－反応解析は、TED 患者を対象とした試験（活動性 TED 患者：TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験、慢性 TED 患者：HZNP-TEP-403 試験）の母集団 PK 解析結果、並びに有効性及び安全性データを用いて実施した。曝露－反応解析の方法とその結果の詳細を［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 に示す。曝露－反応解析結果の要約を 2.7.2.3.2 に示す。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本概要に含めた 6 臨床試験（HZNP-TEP-102 試験、活動性 TED 患者：TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験、慢性 TED 患者：HZNP-TEP-403 試験）の試験デザインを表 2.7.2-1 に要約した。詳細な試験デザインは表 2.7.2-10 を参照のこと。6 試験の結果をそれぞれ 2.7.2.2.1、2.7.2.2.2、2.7.2.2.3、2.7.2.2.4、2.7.2.2.5、及び 2.7.2.2.6 に示す。全体として、テプロツムマブの PK プロファイルは他の mAb と同様であり、分布容積及びクリアランス（CL）は小さく、消失半減期（$t_{1/2}$）は長いという特徴を示した。表 2.7.2-1 に示した各試験の CSR をモジュール 5 に添付した。

表 2.7.2-1　テプロツムマブの臨床薬理を評価した試験

Study Number	Objectives	Design; Teprotumumab Dose and Duration[a]	No. Participants with PK Data
HZNP-TEP-102	Safety, tolerability, and PK of teprotumumab	Open-label, single-center, single ascending Phase 1 dose study in adult healthy participants. IV dose: 1500 mg SC doses: 750, 1500 mg	10 (IV) 27 (SC)[b]
TED01RV	Efficacy, safety, and tolerability of teprotumumab	Randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel-group Phase 2 study in adult participants with active TED Teprotumumab or placebo (1:1 randomization) Q3W for a total of 8 IV infusions; 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions	43 (IV)
HZNP-TEP-301 (OPTIC)	Efficacy, safety, and tolerability of teprotumumab	Randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel-group Phase 3 study in adult participants with active TED Teprotumumab or placebo (1:1 randomization) Q3W for a total of 8 IV infusions; 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions	40 (IV)
HZNP-TEP-302 (OPTIC-X)	Efficacy and safety of teprotumumab	Multicenter, open-label extension study of HZNP-TEP-301 in participants who did not respond at Week 24 in HZNP-TEP-301 or relapse during the follow-up period Teprotumumab Q3W for a total of 8 IV infusions; 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions	25 (IV)
HZNP-TEP-303 (OPTIC-J)	Efficacy, safety, tolerability, and effect of quality of life of teprotumumab in Japanese patients	Randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel-group, multicenter Phase 3 study in adult Japanese participants with active TED Teprotumumab or placebo (1:1 randomization) Q3W for a total of 8 IV infusions; 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions	27 (IV)

表 2.7.2-1　テプロツムマブの臨床薬理を評価した試験

Study Number	Objectives	Design; Teprotumumab Dose and Duration[a]	No. Participants with PK Data
HZNP-TEP-403	Efficacy, safety, and tolerability of teprotumumab	Randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel-group, multicenter Phase 4 study in adult participants with chronic TED Teprotumumab or placebo (2:1 randomization) Q3W for a total of 8 infusions; 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.	41 (IV)

Abbreviations: IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; PopPK = population PK; Q3W = every 3 weeks; SC = subcutaneous; TED = thyroid eye disease.

a) All Phase 2, 3, and 4 studies included 24 weeks of treatment with teprotumumab.

b) Data not used in the PopPK analysis.

2.7.2.2.1　健康被験者を対象とした HZNP-TEP-102 試験（静脈内投与コホート）

試験の標題：健康成人被験者にテプロツムマブ（TEPEZZA）を皮下（SC）投与したときの安全性、忍容性、及び PK を評価する第 1 相、オープンラベル、単回投与漸増試験

HZNP-TEP-102 試験全体の目的は、健康成人被験者にテプロツムマブを単剤又は ENHANZE™ 製剤との併用で漸増法を用いて単回 SC 投与したときの安全性、忍容性、及び PK を、テプロツムマブ 1500 mg を単回 IV 投与したときと比較することであった。

本試験は米国の 1 施設で実施され、テプロツムマブを SC 投与する 3 つのコホート（コホート 1、2、及び 4）及び IV 投与する 1 つのコホート（コホート 3）を含む、4 つのコホートで構成された。コホート 3 で、健康被験者 10 例にテプロツムマブ 1500 mg を単回 IV 投与したときの PK 及び薬力学の結果を以下に要約する。

PK

血清中テプロツムマブの PK 解析のために、コホート 3（IV 投与）の被験者から、以下の時点の血液検体を採取した。

入院期間：治験薬投与前 15 分以内、治験薬投与 0.5、6、24、48、96、及び 168 時間後

追跡調査期間：規定の各来院日（Day 11 を除く）

試験終了時来院：Day 71

健康成人被験者にテプロツムマブ 1500 mg を単回 IV 投与したときの PK パラメータを表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2　テプロツムマブ 1500 mg を IV 投与したときのテプロツムマブの PK パラメータ［幾何平均値（幾何 CV%）］（n=10）

PK parameters	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)[a]	AUC_{inf} (μg.day/mL)	AUC_{last} (μg.day/mL)	$t_{1/2}$ (day)[a]	CL (mL/day)
Values	598 (20.7)	0.08 (0.08, 1.06)	6720 (25.8)	6200 (24.2)	17.9 (12.8, 25.1)	244 (25.8)

Source:　［5.3.3.1.1］HZNP-TEP-102 CSR Table 14.2.2.1

Abbreviations:　AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CL = central clearance; C_{max} = maximum serum concentration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum serum concentration.

a)　For $t_{1/2}$ and T_{max}, the median (minimum, maximum) values are presented.

薬力学

テプロツムマブ 1500 mg を単回 IV 投与後、血清中 IGF-1 濃度が上昇し、投与後 70 日間維持された（試験終了時のベースラインからの変化率は 198%）。投与 21 日後にベースラインからの変化率は最も高くなり 289%であった。これらの結果からテプロツムマブが IGF-1R への IGF-1 の結合を阻害したことが示唆された（［5.3.3.1.1］HZNP-TEP-102 CSR Table 14.2.4.1）。

免疫原性

テプロツムマブ 1500 mg を単回 IV 投与した後に抗薬物抗体（ADA）陽性の被験者は認められなかった。活動性 TED 患者を対象とした臨床試験でもテプロツムマブの免疫原性は低く、HZNP-TEP-102 試験の結果はこれまでの知見と一貫していた。免疫原性の結果の詳細を［2.7.1］で考察する。

2.7.2.2.2　活動性 TED 患者を対象とした TED01RV 試験

試験の標題：活動性 TED 患者にテプロツムマブ（HZN-001、完全ヒト型 IGF-1R 抗体）を Q3W に IV 投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照試験

TED01RV 試験全体の目的は、活動性 TED 患者にテプロツムマブを 6 ヵ月間投与したときの有効性、安全性、及び忍容性をプラセボ投与時と比較することであった。

本試験は米国の 11 施設と欧州の 4 施設で実施された。本試験は、4 週間（± 2 週間）のスクリーニング期間、24 週間の二重遮蔽投与期間、及び 48 週間の追跡調査期間の 3 つの期間で構成された。追跡調査期間では、医学上必要と判断されない限り、少なくとも最初の 12 週間は治験薬を投与しなかった。適格性基準を満たした被験者を喫煙状況により層別化してテプロツムマブ又はプラセボに 1：1 の比で無作為に割り付け、割り付けた治験薬を二重遮蔽投与期間に Q3W で 8 回 IV 投与した。テプロツムマブ群では、テプロツムマブを Week 0 に 10 mg/kg の用量で IV 投与し、Week 3 から Q3W で 7 回、20 mg/kg の用量で IV 投与した。各 IV 投与時間は 60～90 分間であった。

PK

Week 0、Week 3、及び Week 9 の治験薬 IV 投与前及び投与後、並びに Week 1、Week 4、及び Week 24 に PK 検体を採取し、血清中テプロツムマブ濃度を評価した。

テプロツムマブの平均トラフ濃度［%変動係数（CV）］は、10 mg/kg 投与後の Week 3（N=40）で 38160 ng/mL（38.2 µg/mL）（35.1%）、20 mg/kg Q3W（Week 3 に開始）投与後の Week 9（N=39）で 121072 ng/mL（121.1 µg/mL）（24.3%）であった（［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period Appendix 16.5 PopPK Report）。

免疫原性

Week 0、Week 3、及び Week 9 の投与前、並びに治験薬が投与されない Week 24、Week 36、及び Week 72（治験薬の最終投与日は Week 21）に血清検体を採取し、ADA を測定した。免疫原性の結果の詳細を［2.7.1.2.2.2］に示した。

テプロツムマブ群では 1 例（被験者番号[redacted]）のみに、二重遮蔽投与期間の治験薬投与後に確認検査で ADA 陽性［抗体反応は低値（抗体価 1：1）］が認められた（Week 3 のみ）。テプロツムマブ群の別の 1 例（被験者番号[redacted]）で、ベースライン時に確認検査で ADA 陽性（抗体反応は低値）が認められた。しかし、本被験者は二重遮蔽投与期間中の以降の来院（Week 3、Week 9、及び Week 24）では陰性であり、追跡調査期間中の Week 72 に再び陽性［抗体反応は低値（抗体価 1：1）］が認められた。両被験者の PK プロファイルは ADA 陰性被験者と同様であった（［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period Appendix 16.5 PopPK Report）。臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった。

2.7.2.2.3　活動性 TED 患者を対象とした OPTIC 試験

試験の標題：活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブ（HZN-001）を評価する第 3 相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験（OPTIC 試験）

OPTIC 試験全体の目的は、活動性 TED 患者にテプロツムマブを 24 週間投与したときの有効性、忍容性、及び安全性をプラセボ投与時と比較することであった。

本試験は米国の 8 施設と欧州の 5 施設で実施された。本試験は、2～6 週間のスクリーニング期間、24 週間の二重遮蔽投与期間、及び 48 週間の追跡調査期間から構成された。眼球突出レスポンダー及び OPTIC-X 試験（2.7.2.2.4）への参加を選択しなかった眼球突出ノンレスポンダーが追跡調査期間へ移行し、テプロツムマブは投与されなかった。適格性基準を満たした被験者を喫煙状況により層別化してテプロツムマブ又はプラセボに 1：1 の比で無作為に割り付け、テプロツムマブ群では Q3W で 8 回 IV 投与した（10 mg/kg で初回 IV 投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回 IV 投与）。

PK

Day 1、Week 3、及び Week 9 の治験薬 IV 投与前及び投与後、並びに Week 1、Week 4、及び Week 24 に PK 検体を採取し、血清中テプロツムマブ濃度を評価した。

Week 9 の投与後に測定されたテプロツムマブのピーク濃度の中央値［第 1 四分位数（Q1），第 3 四分位数（Q3）］は 543（459, 665）µg/mL であった。Week 24 に測定されたテプロツムマブ濃度（定常状態のトラフ濃度）の中央値（Q1, Q3）は 172（124, 207）µg/mL であった（［5.3.5.1.2］OPTIC CSR for Treatment Period）。

免疫原性

Day 1（ベースライン）、Week 3、及び Week 9 の投与前、並びに治験薬が投与されない Week 24、Week 36、及び Week 72 に血清検体を採取し、ADA を測定した。免疫原性の結果の詳細を［2.7.1.2.2.3］に示した。

テプロツムマブを投与された被験者 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）が Week 72 に確認検査で ADA 陽性であったが、いずれも抗体価が低く（<1）、定量不可能であった。臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった。

2.7.2.2.4　活動性 TED 患者を対象とした OPTIC-X 試験

試験の標題：TED 患者にテプロツムマブ（HZN-001）を投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同、オープンラベル継続試験（OPTIC-X 試験）

OPTIC-X 試験全体の目的は、先行試験（OPTIC 試験）に参加した活動性 TED 患者のうち、OPTIC 試験の Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであった被験者、又は Week 24 に眼球突出レスポンダーであったが OPTIC 試験の追跡調査期間中に再発して再投与の基準を満たした被験者を対象に、テプロツムマブの安全性及び有効性を評価することであった。本試験を通して、OPTIC 試験で投与された治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）の遮蔽化が維持された。

本試験は米国の 8 施設と欧州の 5 施設で実施された。全ての被験者が、テプロツムマブを Q3W で 8 回 IV 投与された（10 mg/kg で初回 IV 投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回 IV 投与）。

PK

Day 1、Week 3、及び Week 9 の IV 投与前及び投与後、並びに Week 1、Week 4、及び Week 24 に PK 検体を採取した。

Week 9 の投与後に測定されたテプロツムマブのピーク濃度の中央値（Q1, Q3）は 763（693, 869）µg/mL であった。Week 24 の投与前に測定された濃度（定常状態のトラフ濃度）の中央値（Q1, Q3）は 152（117, 184）µg/mL であった（［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.2.13）。

免疫原性

Day 1（ベースライン）、Week 3、及び Week 9 の投与前、並びに治験薬が投与されない Week 24、Week 36、及び Week 48 にヒト血清検体を採取し、ADA を測定した。免疫原性の結果の詳細を［2.7.1.2.2.4］に示した。

本試験で ADA 陽性が確認された被験者はいなかった。そのため、中和抗体の分析を実施しなかった。

2.7.2.2.5　活動性 TED 患者を対象とした OPTIC-J 試験

試験の標題：TED を有する日本人患者を対象にテプロツムマブ（HZN-001）を評価する第 3 相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験

OPTIC-J 試験全体の目的は、活動性 TED を有する日本人患者にテプロツムマブを 24 週間投与したときの有効性、忍容性、安全性、及び生活の質をプラセボ投与時と比較することであった。

本試験は日本の 16 施設で実施され、4 週間のスクリーニング期間、24 週間の二重遮蔽投与期間、及び 24 週間のオープンラベル投与期間から構成された。適格性基準を満たした被験者を喫煙状況により層別化してテプロツムマブ又はプラセボに 1：1 の比で無作為に割り付け、割り付けた治験薬を二重遮蔽投与期間に Q3W で 8 回 IV 投与した。テプロツムマブ群ではテプロツムマブを 10 mg/kg で初回 IV 投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回 IV 投与した。

二重遮蔽投与期間終了時（Week 24）に、全ての被験者を眼球突出レスポンダー又は眼球突出ノンレスポンダーに分類した。二重遮蔽投与期間を完了した眼球突出ノンレスポンダーは 24 週間のオープンラベル投与期間へ移行可能とした。オープンラベル投与期間ではテプロツムマブを Q3W で 8 回投与した（10 mg/kg で初回 IV 投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回 IV 投与）。Week 24 の眼球突出レスポンダー及びオープンラベル投与期間への参加を選択しなかった眼球突出ノンレスポンダーは、30 日間の追跡調査期間へ移行した。追跡調査期間にはテプロツムマブを投与しなかった。

PK

二重遮蔽投与期間の Day 1、Week 3、及び Week 12 の治験薬 IV 投与前及び投与後に全ての被験者から PK 検体を採取した。眼球突出レスポンダー及びオープンラベル投与期間への参加を選択しなかった眼球突出ノンレスポンダーから Week 24 に PK 検体を採取した。オープンラベル投与期間への参加を選択した眼球突出ノンレスポンダーから Week 24、Week 27、及び Week 36 の治験薬投与前及び投与後、並びに Week 48 に PK 検体を採取した。

テプロツムマブ投与後のピーク濃度の中央値（Q1, Q3）は、Day 1（N=27）で 196（167, 228）µg/mL、Week 3（N=27）で 447（409, 514）µg/mL、及び Week 12（N=27）で 551（474, 642）µg/mL であった。テプロツムマブ投与前の濃度（トラフ濃度）の中央値（Q1, Q3）は、Day 1（N=27）で 0.005（0.005, 0.005）µg/mL、Week 3（N=27）で 30.6（26.4, 32.4）µg/mL、Week 12（N=26）で 120.5（106, 137）µg/mL、及び Week 24（N=3）で 155（142, 204）µg/mL であった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Section 11.4.4）。

免疫原性

Day 1（ベースライン）、Week 3、Week 12、Week 24、Week 27、及び Week 36 の投与前、並びに治験薬が投与されない Week 48 に血清検体を採取し、ADA を測定した。免疫原性の結果の詳細を［2.7.1.2.2.5］に示した。

ベースライン後の来院で ADA 陽性が認められた被験者はいなかった。

2.7.2.2.6 慢性 TED 患者を対象とした HZNP-TEP-403 試験

試験の標題：慢性（非活動性）TED 患者を対象にテプロツムマブ（TEPEZZA®）の有効性及び安全性を評価する第 4 相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、多施設共同試験

HZNP-TEP-403 試験全体の目的は、慢性 TED 患者にテプロツムマブを 24 週間投与したときの有効性、安全性、及び忍容性をプラセボ投与時と比較することであった。

本試験は米国の 11 施設で実施された。本試験は、4 週間のスクリーニング期間、24 週間の二重遮蔽投与期間、及び 24 週間のオープンラベル投与期間から構成された。適格性基準を満たした被験者をテプロツムマブ又はプラセボに 2：1 の比で無作為に割り付け、二重遮蔽投与期間に Q3W で 8 回投与した。テプロツムマブ群ではテプロツムマブを 10 mg/kg で初回 IV 投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回 IV 投与した。

二重遮蔽投与期間終了時（Week 24）に、全ての被験者を眼球突出レスポンダー又は眼球突出ノンレスポンダーに分類した。二重遮蔽投与期間を完了した眼球突出ノンレスポンダーは 24 週間のオープンラベル投与期間へ移行可能とした。オープンラベル投与期間ではテプロツムマブを Q3W で 8 回投与した（10 mg/kg で初回 IV 投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回 IV 投与）。Week 24 の眼球突出レスポンダー及びオープンラベル投与期間への参加を選択しなかった眼球突出ノンレスポンダーは、30 日間の追跡調査期間へ移行した。追跡調査期間にはテプロツムマブを投与しなかった。

PK

二重遮蔽投与期間の Day 1、Week 3、及び Week 12 の治験薬 IV 投与前及び投与後に全ての被験者から PK 検体を採取した。眼球突出レスポンダー及びオープンラベル投与期間への参加を選択しなかった眼球突出ノンレスポンダーから Week 24 に PK 検体を採取した。オープンラベル投与期間への参加を選択した眼球突出ノンレスポンダーから Week 24、Week 27、及び Week 36 の治験薬投与前及び投与後、並びに Week 48 に PK 検体を採取した。

テプロツムマブ投与後のピーク濃度の中央値（Q1, Q3）は、Day 1（N=41）で 281（233, 312）μg/mL、Week 3（N=41）で 652（553, 816）μg/mL、及び Week 12（N=38）で 712.5（629, 792）μg/mL であった。テプロツムマブ投与前の濃度（トラフ濃度）の中央値（Q1, Q3）は、Day 1（N=41）で 0.005（0.005, 0.005）μg/mL、Week 3（N=41）で 45.3（39.4, 50.0）μg/mL、Week 12（N=39）で 165（131, 217）μg/mL、及び Week 24（N=24）で 163.5（135, 222）μg/mL であった（［5.3.5.4.1］HZNP-TEP-403 CSR for Double-masked Treatment Period Section 11.4.4）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

健康成人を対象とした HZNP-TEP-102 試験、並びに TED 患者を対象とした試験（活動性 TED 患者：TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験、慢性 TED 患者：HZNP-TEP-403 試験）から得られたテプロツムマブの PK データを比較した。TED 患者を対象とした各試験の血清中テプロツムマブ濃度の実測値（μg/mL）の要約を表 2.7.2-11 に示す。母集団 PK 解析の

結果を 2.7.2.3.1.2 に示す。TED 患者でのテプロツムマブの推奨投与レジメン（10 mg/kg で初回投与し、その後 20 mg/kg Q3W で投与）の根拠に関する結果の考察を 2.7.2.3.5 に示す。

2.7.2.3.1　薬物動態の特性

テプロツムマブの PK 特性を、10 例の健康被験者（1500 mg を単回 IV 投与）及び 176 例の活動性及び慢性 TED 患者（10 mg/kg で初回投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回投与）のデータを用いた母集団 PK 解析で特徴付けた。全体的にテプロツムマブの PK 特性は、CL 及び分布容積が小さく、$t_{1/2}$が長く（TED 患者での幾何平均値：21.4 日）、他の IgG-1 mAb と一貫していた（表 2.7.2-3）。

母集団 PK 解析で、テプロツムマブの PK は 2 コンパートメントモデルで記述された。健康被験者と TED 患者間でテプロツムマブの PK に差は認められなかった。推奨投与レジメン（10 mg/kg で初回投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回投与）でテプロツムマブを投与したときの PK パラメータの平均値［標準偏差（SD）］は、定常状態における血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）が 139（27）mg*hr/mL、定常状態における最高血清中濃度（$C_{max,ss}$）が 675（147）µg/mL、トラフ濃度が 159（38）µg/mL であった。

テプロツムマブの PK は低用量（3 mg/kg 未満）では非線形、3 mg/kg 以上の用量では線形を示したことから、標的介在性クリアランスが寄与し、高用量では標的介在性クリアランスが飽和することが示唆された（Xin et.al., 2021）。非線形のクリアランスはミカエリス・メンテンモデルによって記述された。このモデルに基づくと、90%を上回る標的介在性クリアランスの飽和度（IGF-1R の飽和度が 90%を上回る）を維持するには、テプロツムマブのトラフ濃度を 20 µg/mL に保つ必要があった。

2.7.2.3.1.1　吸収、分布、代謝、及び排泄

吸収

テプロツムマブは IV 投与であるため、投与経路を考慮して吸収を評価しなかった。

分布

テプロツムマブを推奨投与レジメンで投与したときの母集団 PK 解析による推定値の平均は、中心コンパートメントの分布容積（V_c）が 2.91 L、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）が 3.67 L であった。

代謝

テプロツムマブを含む免疫グロブリン（IgG）抗体は、ピノサイトーシス、非特異的な液相エンドサイトーシス、又はレセプターを介したエンドサイトーシスのいずれかで細胞内に取り込まれた後、リソソームによるアミノ酸への分解によって、ほとんどが細胞内異化を介して除去されるため（Ryman and Meibohm, 2017）、テプロツムマブの代謝に注目した検討は行わなかった。

排泄

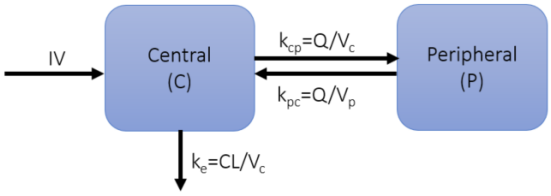
テプロツムマブの PK は 3～20 mg/kg の用量範囲で線形を示した（Xin et.al., 2021）。母集団 PK 解析の結果、TED 患者でのテプロツムマブの CL の推定値は 0.255 L/day であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値（%CV）は 21.4 日（16.9%）であった。他の mAb と同様、テプロツムマブも内因性 IgG 抗体のように、リソソームによるアミノ酸への分解によって、ほとんどが細胞内異化を介して除去される。

2.7.2.3.1.2　母集団薬物動態

HZNP-TEP-102 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験、及び HZNP-TEP-403 試験のデータを用いて母集団 PK 解析を実施した。最終解析には、186 例の被験者から得られた 1168 点の血清中テプロツムマブ濃度データを用いた。母集団 PK 解析の方法とその結果の詳細を［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 に示す。解析結果の要約を以下に示す。

図 2.7.2-1 に示すとおり、テプロツムマブの PK は、中心コンパートメントからの 1 次消失及び末梢コンパートメントからの再分布を伴う 2 コンパートメントモデルによって適切に記述された。体重 73 kg の標準的な被験者では、CL が 0.255 L/day、V_c が 2.91 L、コンパートメント間クリアランス（Q）が 0.478 L/day、及び V_p が 3.67 L と推定された。個体間変動は CL が 20.4%、V_c が 24.4%、及び V_p が 32.4%であった（表 2.7.2-3）。TED 患者でのテプロツムマブの $t_{1/2}$ の幾何平均値（%CV）は 21.4 日（16.9%）であった。

図 2.7.2-1　TED 患者でのテプロツムマブの母集団 PK モデル



$$\frac{dA_c}{dt} = k_{pc}A_p - (k_e + k_{cp})A_c + input_{IV}$$

$$\frac{dA_p}{dt} = k_{cp}A_c - k_{pc}A_p$$

$$input_{IV} = \frac{AMT_{IV}}{T_{inf}}$$

k_e=elimination rate constant
k_{cp}=rate constant from central to peripheral
k_{pc}= rate constant from peripheral to central
CL=clearance
V_c=central volume
Q=inter-compartmental clearance
V_p=peripheral volume
IV=intravenous

t =time
A_c=amount of drug in the central compartment
A_p=amount of drug in the peripheral compartment
AMT_{IV}=actual dose amount following IV administration
T_{inf}=duration of drug infusion

Source:　［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 Figure 1
Abbreviations:　PK = pharmacokinetic; PopPK = population pharmacokinetic; TED = thyroid eye disease.

共変量候補がテプロツムマブの PK に及ぼす影響を母集団 PK モデルを用いて評価した。体重のみがテプロツムマブの CL 及び V_c に対する統計学的に有意な共変量であった。

ベースラインの年齢、性別、民族（ヒスパニック系、非ヒスパニック系）、人種（アジア人、黒人、白人、その他）、ビリルビン、ALT、AST、CRCL、及び喫煙状況（非喫煙者、喫煙者）、健

康状態（健康、活動性 TED、慢性 TED）、地域（日本、日本以外）を含む他の共変量は、テプロツムマブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2-3 成人被験者にテプロツムマブを IV 投与したときの母集団 PK パラメータの要約

PK Parameters Description	Population Estimate (%standard error)	Inter-individual Variability (%standard error)
CL (L/day)	0.255 (1.52%)	20.4 (6.74%)
V_c (L)	2.91 (1.64%)	24.4 (14.1%)
Q (L/day)	0.478 (2.80%)	-
V_p (L)	3.67 (2.16%)	32.4 (13.7%)
Influence of body weight on CL	0.709 (4.17%)	-
Influence of body weight on V_c	0.618 (4.05%)	-
Residual error (%)	19.3 (5.28%)	-

Source: ［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 Table 6
Abbreviations: CL = central clearance; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetic; Q = inter-compartment clearance; V_c = volume of distribution in the central compartment; V_p = volume of distribution in the peripheral compartment.

母集団 PK 最終モデルを用いて、TED 患者 176 例から解析した個別 PK パラメータのポストホック推定値に基づくと、各 PK パラメータの幾何平均値（%CV）は CL が 0.257 L/day（27.3%）、V_c が 2.91 L（25.6%）、V_p が 3.71 L（16.1%）、$t_{1/2}$ が 21.4 日（16.9%）であり、平均値（SD）は CL が 0.266（0.0725）L/day、V_c が 3.01（0.771）L、V_p が 3.76（0.603）L、$t_{1/2}$ が 21.7（3.67）日であった（表 2.7.2-4）。

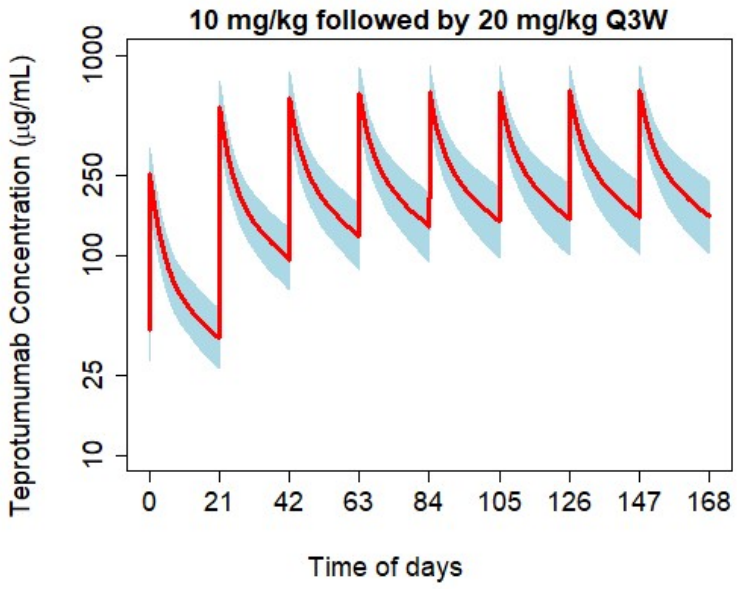
表 2.7.2-4 TED 患者 176 例から得られた個別 PK パラメータのポストホック推定値の要約

Parameter	Geometric Mean (%CV)	Arithmetic Mean ± SD
CL (L/day)	0.257 (27.3%)	0.266 ± 0.0725
V_c (L)	2.91 (25.6%)	3.01 ± 0.771
V_p (L)	3.71 (16.1%)	3.76 ± 0.603
$t_{1/2}$ (day)	21.4 (16.9%)	21.7 ± 3.67

Source: ［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 Table 7
Abbreviations: CL = central clearance; CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; TED = thyroid eye disease; V_c = volume of distribution in the central compartment; V_p = volume of distribution in the peripheral compartment.

TED 患者 176 例にテプロツムマブを 10 mg/kg で初回 IV 投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回 IV 投与したときの母集団 PK モデルに基づき、ベイズ推定を用いて予測したテプロツムマブの濃度－時間プロファイル及び PK パラメータを図 2.7.2-2 及び表 2.7.2-5 に示す。予測されたテプロツムマブの最小トラフ濃度は、初回投与後に 20.37 μg/mL、定常状態で 68.71 μg/mL であり、全ての TED 患者で投与期間を通してトラフ濃度が 20 μg/mL を上回ることが確認された。この濃度から IGF-1R の占有率が 90%を上回ることが予測された（Xin et.al., 2021）。

図 2.7.2-2　TED 患者にテプロツムマブを 10 mg/kg で初回投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回投与したときの濃度－時間プロファイル（予測値）



Source:　［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 Figure 10
Abbreviations:　PopPK = population pharmacokinetic; Q3W = every 3 weeks; TED = thyroid eye disease.
Note:　Red line is the median of model predictions and blue shaded areas represent the spread (5%ile and 95%ile) of the model predictions.

表 2.7.2-5　TED 患者にテプロツムマブを 10 mg/kg で初回投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回投与したときの母集団 PK モデルに基づく PK パラメータ（予測値）

Variable	AUC_{ss} (µg*hr/mL)	$C_{max,ss}$ (µg/mL)	$C_{min,ss}$ (µg/mL)	C_{min}[a] (µg/mL)
Mean	139133	675.0	159.3	39.31
SD	27125	147.3	38.34	8.44
Median	135653	667.6	156.4	38.49
Minimum	87968	380.5	68.71	20.37
Maximum	214485	1621.8	264.4	63.48

Source:　［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 Table 9
Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; C_{min} = minimum serum concentration; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetic; Q3W = every 3 weeks; SD = standard deviation; TED = thyroid eye disease.
Note:　values round up to 3 significant numbers.
a)　C_{min} is the minimal serum concentration after the 1st dose.

TED 患者のデータを基に特定の共変量がテプロツムマブの曝露量に及ぼす影響をシミュレーションにより評価した結果、次に示す各カテゴリー間で曝露量の予測値の差は比較的小さい又は無視できる範囲であった。各カテゴリーの定常状態の曝露量［AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び定常状態における最低血清中濃度（$C_{min,ss}$）］の幾何平均値の差は、男性と女性で 6.23%以下、65 歳以上と 65 歳未満で 0.70%未満、日本と日本以外で 18.0%以下、ヒスパニック系と非ヒスパニック系で 13.6%以下、非喫煙者と喫煙者で 11.8%以下、試験間で±17.3%以内、人種間で±16.9%以内、体重の四分位数カテゴリー間で±12.9%以内、健康状態のグループ間で±17.3%以内、腎機能カテゴ

リー間で±4.91%以内、肝機能カテゴリー間で 2.88%以下であった。この結果からも、これらの共変量は TED 患者でのテプロツムマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.3.1.3　内因性要因

体重

母集団 PK 解析の結果、体重がテプロツムマブの PK に対する統計学的に有意な共変量として特定された。定常状態の曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）は、体重 73 kg の標準的な TED 患者と比較して 10 パーセンタイル（55.7 kg）の TED 患者では 2.80%～8.24%低く、90 パーセンタイル（101 kg）の TED 患者では 2.94%～10.9%高かった。この差は曝露量全体の変動に比べて小さく、標準的な体重の TED 患者と 5～95 パーセンタイルの TED 患者との AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$ の差は、それぞれ−27.7%～+35.7%、−28.5%～+36.0%、及び−34.6%～+49.4%であった。また、体重の四分位数カテゴリー間の曝露量の幾何平均予測値の差は、±12.9%以内であり、比較的小さい又は無視できる範囲であった。これらのシミュレーション結果から、解析した体重の範囲（43.4～169 kg）で認められた曝露量の変動は、テプロツムマブの有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる（表 2.7.2-6）。

表 2.7.2-6　定常状態でのテプロツムマブの幾何平均予測値（%CV）（体重の四分位数カテゴリー別）

Characteristics		Body Weight Quartiles				Overall
		Q1	Q2	Q3	Q4	
No. of participants (%)		45 (25.6)	43 (24.4)	44 (25.0)	44 (25.0)	176 (100)
AUC_{ss} (μg*hr/mL)	geometric mean (%CV)	122681 (15.8)	135633 (19.2)	138676 (19.2)	151012 (17.6)	136550 (19.5)
	%change[a]	-10.2	-0.671	1.56	10.6	-
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	geometric mean (%CV)	610.6 (28.9)	633.7 (22.3)	660.8 (15.2)	746.4 (15.7)	660.8 (21.8)
	%change[a]	-7.59	-4.11	0.00232	12.9	-
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	geometric mean (%CV)	145.8 (19.6)	159.3 (24)	155.3 (26.6)	159.1 (24.2)	154.7 (24.1)
	%change[a]	-5.75	2.94	0.416	2.85	-
Weight (kg) [min; median; max]		[43.4; 56.2; 61.1]	[61.2; 67.6; 72.6]	[72.8; 79.1; 86.4]	[88; 99.4; 169]	[43.4;72.7; 169]

Source:　［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 Table 9, Table 11

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; CV = coefficient of variation; Q1 = 1st quartile; Q2 = 2nd quartile; Q3 = 3rd quartile; Q4 = 4th quartile; TED = thyroid eye disease.

a) %change from the geometric mean of the overall TED population.

地域（日本、日本以外）

母集団 PK 解析での共変量モデル構築時に解析した結果、地域（日本、日本以外）はテプロツムマブの PK に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

母集団 PK モデルを用いて予測した定常状態でのテプロツムマブの曝露量の幾何平均値を地域別に表 2.7.2-7 に示す。曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）の幾何平均予測値は、日本以外と比

べて日本で最大 18%低かった。この差は曝露量全体の変動に比べて小さかった。よって、地域は臨床的に重要な共変量ではないと考えられる。

表 2.7.2-7 定常状態でのテプロツムマブの幾何平均予測値（%CV）（地域別）

Characteristics		Study Region	
		Non-Japanese region	Japanese region
No. of participants (%)		159 (85.5)	27 (14.5)
AUC_{ss} (μg*hr/mL)	geometric mean (%CV)	140093 (18.7)	116924 (13.7)
	%change[a]	-	-16.5
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	geometric mean (%CV)	678.7 (21.1)	556.7 (13.9)
	%change[a]	-	-18.0
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	geometric mean (%CV)	157.7 (24.0)	136.4 (17.5)
	%change[a]	-	-13.5
Weight (kg) [min; median; max]		[44.5; 74.1; 169]	[43.4; 59; 100]

Source: ［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 Table 15
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; CV = coefficient of variation.
a) %change from the geometric mean of the non-Japanese region.

健康状態（健康、活動性 TED、慢性 TED）

母集団 PK 解析での共変量モデル構築時に解析した結果、健康状態は統計学的に有意な共変量ではなかった。

母集団 PK モデルを用いて予測した定常状態でのテプロツムマブの曝露量の幾何平均値を健康状態別に表 2.7.2-8 に示す。曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）の幾何平均予測値は、全体集団と比べて健康被験者で最大 3.59%低く、活動性 TED 患者で最大 4.47%低く、慢性 TED 患者で最大 17.3%高かった。この差は曝露量全体の変動に比べて小さかった。よって、健康状態は臨床的に重要な共変量ではないと考えられる。

表 2.7.2-8 定常状態でのテプロツムマブの幾何平均予測値（%CV）（健康状態別）

Characteristics		Health Status		
		Healthy participants	Active TED participants	Chronic TED participants
No. of participants (%)		10 (5.38)	135 (72.6)	41 (22.0)
AUC_{ss} (μg*hr/mL)	geometric mean (%CV)	134971 (15.0)	131421 (18.4)	154893 (17.4)
	%change[a]	-1.09	-3.70	13.5
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	geometric mean (%CV)	635.8 (16.3)	630 (18.1)	773.5 (22.8)
	%change[a]	-3.59	-4.47	17.3
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	geometric mean (%CV)	148.8 (24.0)	148.9 (22.9)	175.5 (22.8)
	%change[a]	-3.59	-3.55	13.7
Weight (kg) [min; median; max]		[55.6; 71.8; 90.9]	[43.4; 70.6; 169]	[48.6; 79.9; 130]

表 2.7.2-8 定常状態でのテプロツムマブの幾何平均予測値（%CV）（健康状態別）

Source: ［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 Table 19
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; CV = coefficient of variation; TED = thyroid eye disease.
a) %change from the geometric mean of the overall study population.

腎機能障害

テプロツムマブの質量は 69 kDa 超であり、腎機能障害患者を対象としたテプロツムマブの PK 試験は、実施及び計画されていない。腎機能障害患者を対象とした PK に関する FDA のガイドライン（案）（FDA, 2020）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（EMA, 2015）に基づくと、腎機能障害は mAb の PK に対し、用量調節が必要となるほどの影響を及ぼさないと考えられるため、腎機能障害患者を対象とした PK 試験は不要であると考えた。

CRCL は母集団 PK モデルの構築中に評価され、母集団 PK 解析の結果、統計学的に有意な共変量ではなかった。臨床試験で腎機能を評価した TED 患者の 76.7%（N=135）は腎機能が正常であり、18.8%（N=33）が軽度腎機能障害及び 4.55%（N=8）が中等度腎機能障害を有していた。腎機能が正常な TED 患者の曝露量の幾何平均値と比較したとき、軽度又は中等度腎機能障害を有する TED 患者の AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ最大で 4.91%及び 4.23%低かった。これらの差は、曝露量全体の変動と比べて小さく、臨床的に意味があるとは考えられなかった（［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 Table 17）。

肝機能障害

一般的に抗体の代謝は小さなペプチドへの分解と考えられており、肝臓での代謝が関与しないと考えられているため、肝機能障害患者を対象としたテプロツムマブの PK 試験を実施及び計画しなかった（FDA, 2003; EMA, 2005; Zhou and Mascelli 2011）。臨床試験で肝機能を評価した TED 患者の 93.2%（N=164）は肝機能が正常であり、6.82%（N=12）が軽度肝機能障害を有していた。肝機能が正常な TED 患者の曝露量の幾何平均値と比較したとき、軽度肝機能障害を有する TED 患者の AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ の幾何平均値は、最大で 2.88%低かった。これらの差は、曝露量全体の変動と比べて小さく、臨床的に意味があるとは考えられなかった。予測されたとおり、母集団 PK 解析の結果から、肝機能（総ビリルビン、ALT、及び AST）はテプロツムマブの PK に影響を及ぼさないと考えられた（［5.3.3.5.1］PopPK Report Horizon-PopPK-003 Table 18）。

2.7.2.3.1.4 外因性要因

テプロツムマブと低分子医薬品は共通又は重複する CL 経路を有していないため（Zhou and Mascelli 2011）、テプロツムマブと活動性 TED 患者が一般的に使用する甲状腺治療薬（レボチロキシン、プロピルチオウラシルなど）との間の薬物間相互作用はないと考えられる。テプロツムマブは mAb であるため、内因性 IgG-1 と同様に、主にタンパク質分解経路による異化作用で除去され、ペプチド断片に分解されるため、薬物代謝酵素の対象とならない。mAb は、肝臓、腎臓、又は胆汁による小分子の排泄に直接的な影響を及ぼさないと予想される。テプロツムマ

ブ投与は炎症誘発性サイトカイン［インターロイキン（IL）-6、IL-16、RANTES］の明らかな変化を引き起こさなかった（[5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period）ため、テプロツムマブによるサイトカインを介した薬物代謝酵素への間接的な影響も考えにくい。したがって、テプロツムマブを用いた薬物間相互作用試験は実施及び計画されていない。

2.7.2.3.2 曝露－反応解析

テプロツムマブの曝露量と臨床効果（有効性及び安全性）との関連の可能性を探索するため、TED 患者を対象とした TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験、及び HZNP-TEP-403 試験から得られたデータを用いて曝露－反応解析を実施した（表 2.7.2-9）。

曝露－有効性解析に使用した重要な有効性評価項目は Week 24 の眼球突出奏効、Week 24 の複視完全奏効、及び Week 24 の両眼複視奏効であった（有効性評価項目の詳細は［2.5.4］を参照）。曝露－安全性解析に使用した重要な安全性評価項目は高血糖［テプロツムマブ投与後の糖化ヘモグロビン（HbA1c）が 6.1%以上と定義］、筋痙縮、聴覚障害、及び注入に伴う反応の発現割合であった（安全性評価項目の詳細は［2.5.5］を参照）。曝露－有効性解析及び曝露－安全性解析の評価項目はいずれもバイナリ応答（あり／なし）であった。

評価項目の値で層別したテプロツムマブの曝露量のボックスプロットを作成した。テプロツムマブを投与した患者でのテプロツムマブの曝露量に対する反応の確率をプロットし、さらに曝露量の四分位数によって区分された被験者集団の確率を算出した。また、テプロツムマブの AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ に対する全ての有効性評価項目、並びに AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ に対する全ての安全性評価項目でロジスティック回帰分析モデルを構築した。

テプロツムマブの曝露量と有効性評価項目及び安全性評価項目との間に意味のある曝露－反応関係が認められなかったため、さらなる共変量解析を実施しなかった。

曝露－反応解析の解析方法及び結果の詳細を［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 に示し、結果の要約を以下に示す。

表 2.7.2-9 曝露－反応解析の要約

Response Endpoints		**Exposure Endpoints**	**Significant E-R correlation (Y/N)**
Efficacy	Proptosis (n=163)	AUC_{ss}, $C_{min,ss}$	N
	Binocular diplopia (n=111)		N
	Complete diplopia (n=111)		N
Safety	Hyperglycemia (n=164)	AUC_{ss}, $C_{max,ss}$	N
	Muscle spasm (n=164)		N
	Hearing impairment (n=164)		N
	Infusion reaction (n=164)		N

Source: ［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Tables 2 and 10; Figures 1, 5, 9, 13, 17, 21, and 25.
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; N = no; Y = yes.

2.7.2.3.2.1　曝露－有効性解析

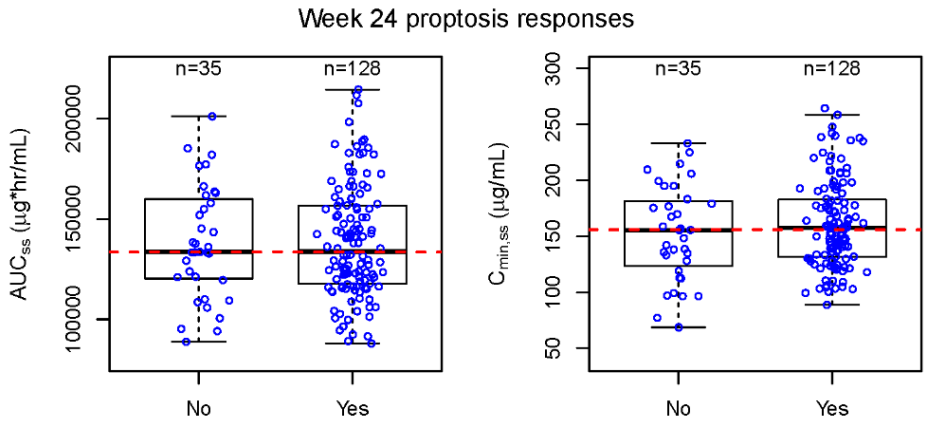
TED 患者で、眼球突出奏効、両眼複視奏効、及び複視完全奏効を含む臨床的な有効性評価項目とテプロツムマブの曝露量との間に意味のある相関は認められなかった。

眼球突出奏効

Week 24 の眼球突出奏効の有無別にテプロツムマブの曝露量の分布をボックスプロットで図 2.7.2-3 に示した。テプロツムマブの AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ の中央値は、レスポンダー及びノンレスポンダーで同程度であった。AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ の範囲は、レスポンダー及びノンレスポンダーで大部分が重なった。

眼球突出奏効とテプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$）の間に明らかな相関は認められなかった（[5.3.4.2.1] Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Section 4.1.1）。ロジスティック回帰分析モデルを用いた解析でも、Week 24 の眼球突出奏効率とテプロツムマブの AUC_{ss}（傾きに対する検定結果：p=0.903）又は $C_{min,ss}$（傾きに対する検定結果：p=0.156）との間に有意な関連は認められなかった（図 2.7.2-4）。

図 2.7.2-3　TED 患者での Week 24 の眼球突出奏効とテプロツムマブの曝露量の関連

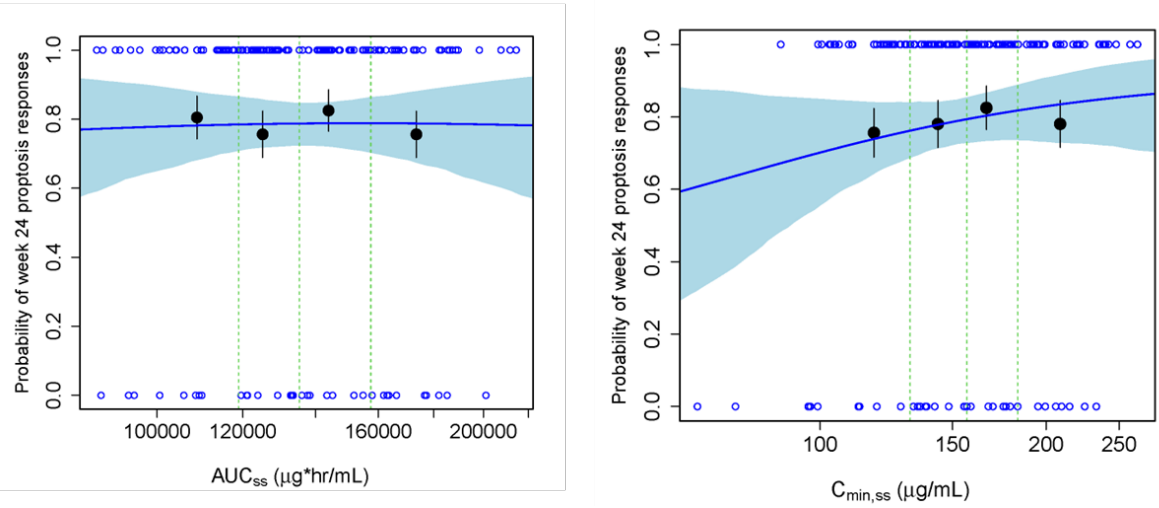


Source:　[5.3.4.2.1] Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figure 1

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; IQR = interquartile range; PopPK = population pharmacokinetics; TED = thyroid eye disease.

Blue points are individual data from teprotumumab-treated participants based on the PopPK model.　The median is represented by the horizontal black line in the middle of the box.　The lower and upper ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively).　The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5×IQR from the box. The dashed red horizontal line represents the median value of exposures for all participants.

図 2.7.2-4　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する Week 24 の眼球突出奏効率のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット



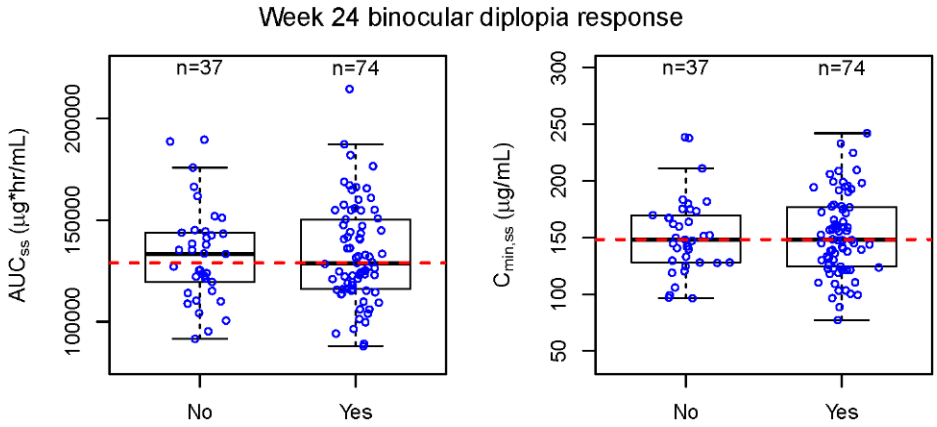
Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figures 3 and 4
Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; P = probability; SE = standard error; TED = thyroid eye disease.
The open blue circles reflect the observed events.　The filled black symbols are the observed probability of events, and the error bars are SE [sqrt (P*(1-P)/N)] for quartiles (at 100x(1/4)th percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile).　The blue line is the model predicted probability.　The light blue shaded area is the 95% prediction interval based on 1000 bootstrap samples.

両眼複視奏効

Week 24 の両眼複視奏効の有無別にテプロツムマブの曝露量の分布をボックスプロットで図 2.7.2-5 に示した。テプロツムマブの AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ の中央値は、レスポンダー及びノンレスポンダーで同程度であった。AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ の四分位範囲及び全範囲は、レスポンダー及びノンレスポンダーで類似していた。

テプロツムマブの曝露量の四分位数別の Week 24 の両眼複視奏効率を集計した結果、両眼複視奏効率とテプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$）の間に明らかな相関は認められなかった（［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Section 4.1.2）。ロジスティック回帰分析モデルを用いた解析でも、Week 24 の両眼複視奏効率とテプロツムマブの AUC_{ss}（傾きに対する検定結果：p=0.970）又は $C_{min,ss}$（傾きに対する検定結果：p=0.994）との間に有意な関連は認められなかった（図 2.7.2-6）。

図 2.7.2-5　TED 患者での Week 24 の両眼複視奏効とテプロツムマブの曝露量の関連

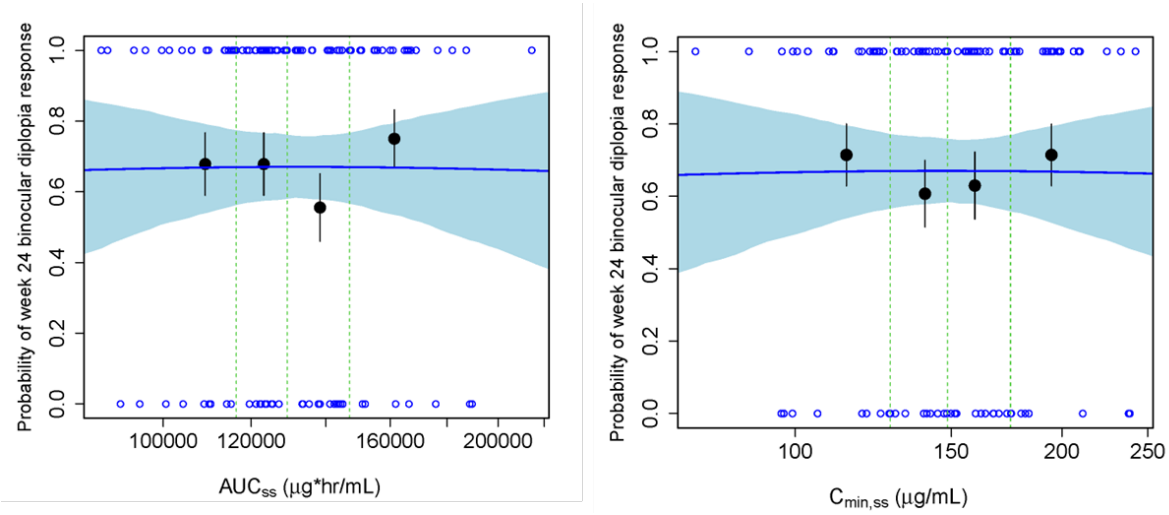


Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figure 5

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; IQR = interquartile range; PopPK = population pharmacokinetics; TED = thyroid eye disease.

Blue points are individual data from teprotumumab-treated participants based on the PopPK model.　The median is represented by the horizontal black line in the middle of the box.　The lower and upper ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively).　The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5×IQR from the box.　The dashed red horizontal line represents the median value of exposures for all participants.

図 2.7.2-6　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する Week 24 の両眼複視奏効率のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット



Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figures 7 and 8

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; P = probability; SE = standard error; TED = thyroid eye disease.

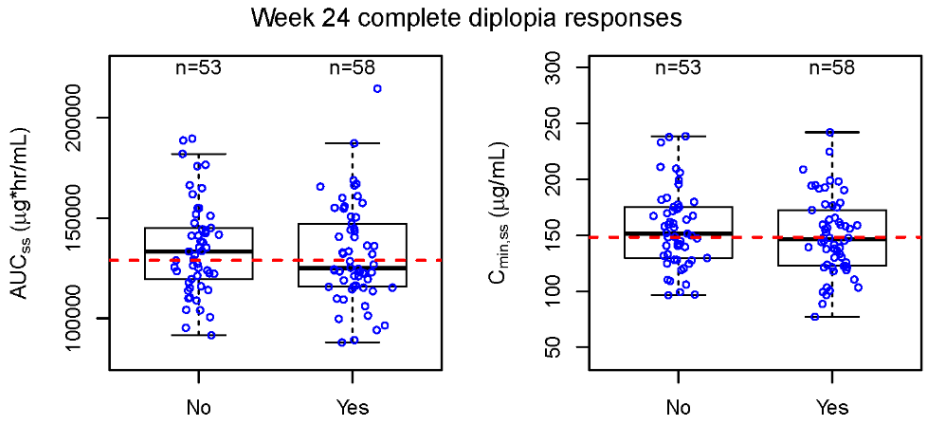
The open blue circles reflect the observed events.　The filled black symbols are the observed probability of events, and the error bars are SE [sqrt (P*(1-P)/N)] for quartiles (at 100x(1/4)th percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile).　The blue line is the model predicted probability.　The light blue shaded area is the 95% prediction interval based on 1000 bootstrap samples.

複視完全奏効

Week 24 の複視完全奏効の有無別にテプロツムマブの曝露量の分布をボックスプロットで図 2.7.2-7 に示した。テプロツムマブの AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ の中央値は、レスポンダー及びノンレスポンダーで同程度であった。AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ の四分位範囲及び全範囲は、レスポンダー及びノンレスポンダーで類似していた。

テプロツムマブの曝露量の四分位数別の Week 24 の複視完全奏効率を集計した結果、複視完全奏効率とテプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$）の間に明らかな相関は認められなかった（［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Section 4.1.3）。ロジスティック回帰分析モデルを用いた解析でも、Week 24 の複視完全奏効率とテプロツムマブの AUC_{ss}（傾きに対する検定結果：p=0.416）又は $C_{min,ss}$（傾きに対する検定結果：p=0.294）との間に有意な関連は認められなかった（図 2.7.2-8）。

図 2.7.2-7　TED 患者での Week 24 の複視完全奏効とテプロツムマブの曝露量の関連

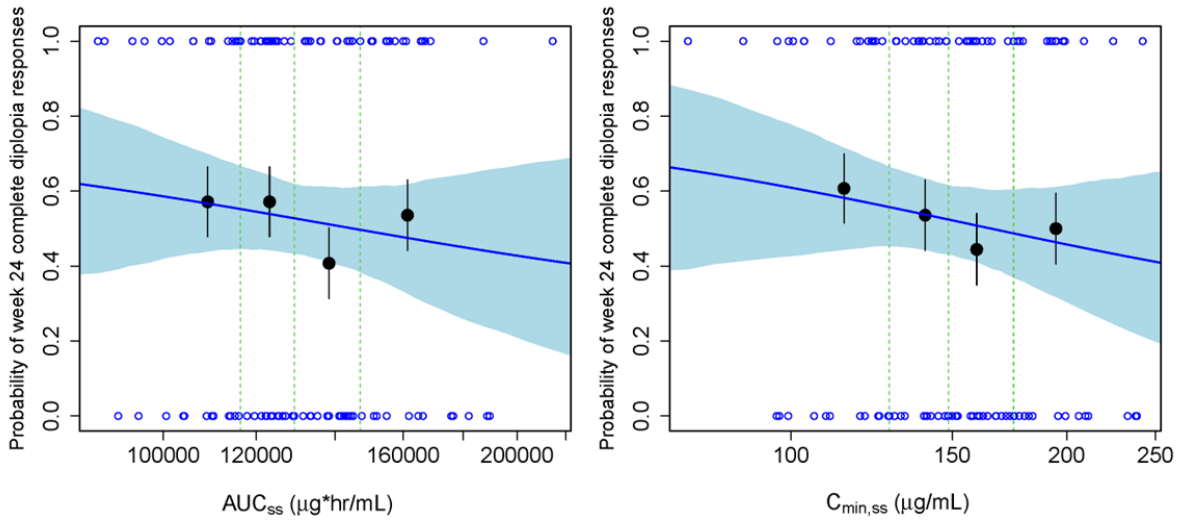


Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figure 9

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; IQR = interquartile range; PopPK = population pharmacokinetics; TED = thyroid eye disease.

Blue points are individual data from teprotumumab treated participants based on PopPK model.　The median is represented by the horizontal black line in the middle of the box.　The lower and upper ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively).　The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5×IQR from the box. The dashed red horizontal line represents the median value of exposures for all participants.

図 2.7.2-8　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する Week 24 の複視完全奏効率のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット



Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figures 11 and 12

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; P = probability; SE = standard error; TED = thyroid eye disease.

The open blue circles reflect the observed events.　The filled black symbols are the observed probability of events and the error bars are SE [sqrt (P*(1-P)/N)] for quartiles (at 100x(1/4)th percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile).　The blue line is the model predicted probability.　The light blue shaded area is the 95% prediction interval based on 1000 bootstrap samples.

2.7.2.3.2.2　曝露－安全性解析

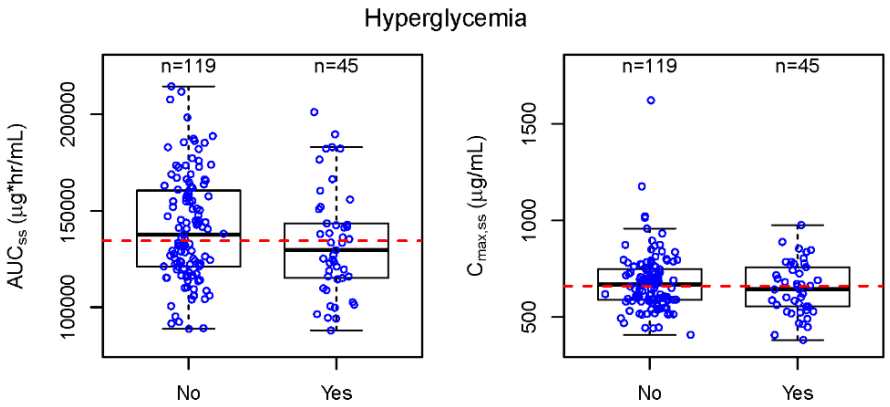
TED 患者で、高血糖、筋痙縮、聴覚障害、及び、注入に伴う反応を含む安全性評価項目とテプロツムマブの曝露量との間に意味のある相関は認められなかった。高血糖、聴覚障害、及び、注入に伴う反応はテプロツムマブの重要な特定されたリスクであり、筋痙縮はテプロツムマブを投与された TED 患者で最も多く認められた有害事象であるため、曝露－安全性解析の対象とした。

高血糖

高血糖の有無別にテプロツムマブの定常状態での曝露量の分布をボックスプロットで図 2.7.2-9 に示した。テプロツムマブの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の中央値は、高血糖の有無で同程度であった。

高血糖の発現割合とテプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）の間に明らかな相関は認められなかった（［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Section 4.2.1）。ロジスティック回帰分析モデルを用いた解析でも、高血糖の発現割合とテプロツムマブの AUC_{ss}（傾きに対する検定結果：p=0.101）又は $C_{max,ss}$（傾きに対する検定結果：p=0.203）との間に有意な関連は認められなかった（図 2.7.2-10）。

図 2.7.2-9　TED 患者での高血糖とテプロツムマブの曝露量の関連

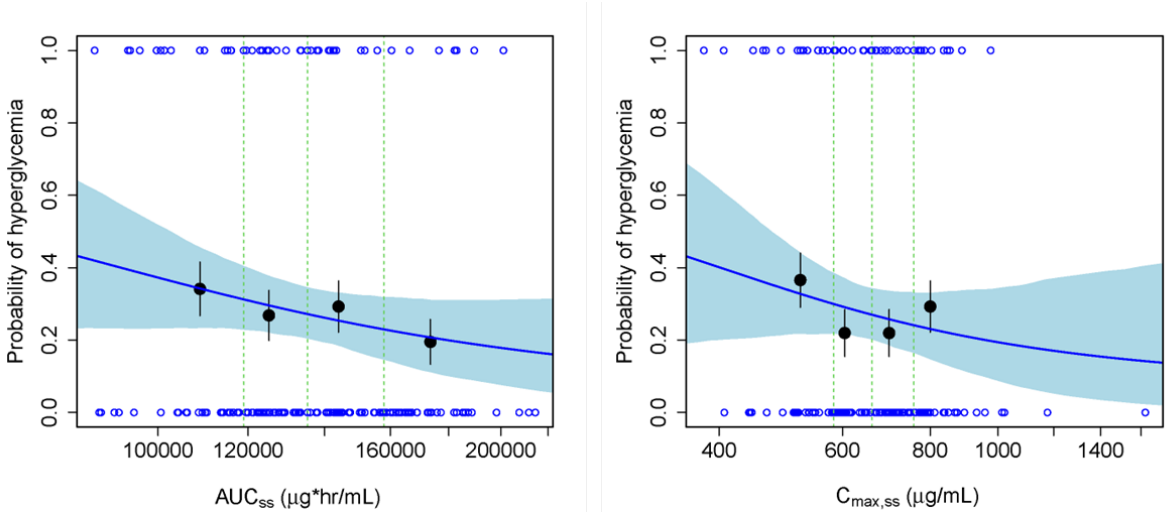


Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figure 13

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; IQR = interquartile range; PopPK = population pharmacokinetic; TED = thyroid eye disease.

Blue points are individual data from teprotumumab-treated participants in Studies TED01RV, HZNP-TEP-301, HZNP-TEP-302, HZNP-TEP-303, and HZNP-TEP-403 based on the PopPK model.　The median is represented by the horizontal black line in the middle of the box.　The lower and upper ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively).　The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5×IQR from the box. The dashed red horizontal line represents the median value of exposures for all participants.

図 2.7.2-10　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する高血糖のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット



Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figures 15 and 16

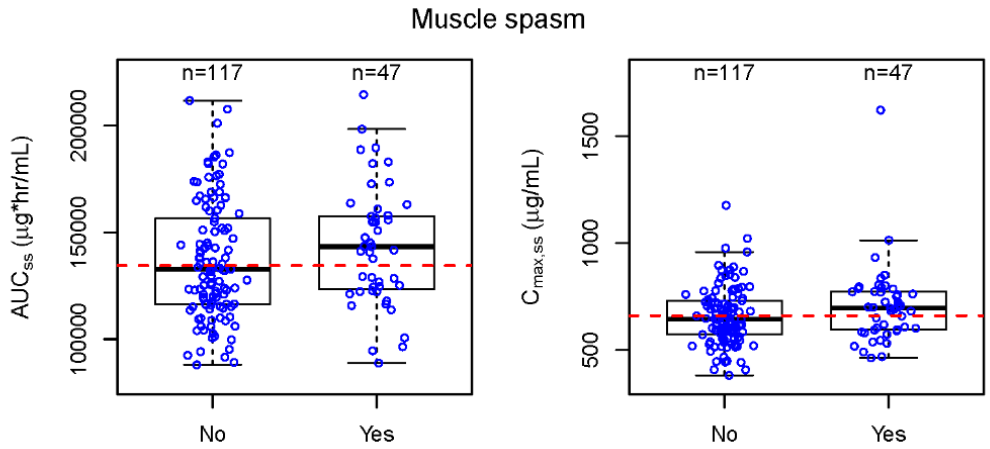
Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; P = probability; SE = standard error; TED = thyroid eye disease.

The open blue circles reflect the observed events.　The filled black symbols are the observed probability of events, and the error bars are SE [sqrt (P*(1-P)/N)] for quartiles (at 100x(1/4)th percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile).　The blue line is the model predicted probability.　The light blue shaded area is the 95% prediction interval based on 1000 bootstrap samples.

筋痙縮

筋痙縮の有無別にテプロツムマブの定常状態での曝露量の分布をボックスプロットで図 2.7.2-11 に示した。テプロツムマブの投与後に筋痙縮を発現した被験者では、発現しなかった被験者と比べてテプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）の中央値及び四分位範囲がわずかに高かったが、両被験者集団の全範囲は重なった（[5.3.4.2.1] Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Section 4.2.2）。ロジスティック回帰分析モデルを用いた解析で、筋痙縮の発現割合とテプロツムマブの AUC_{ss}（傾きに対する検定結果：p=0.166）又は $C_{max,ss}$（傾きに対する検定結果：p=0.0878）との間に有意な関連は認められなかった（図 2.7.2-12）。

図 2.7.2-11　TED 患者での筋痙縮とテプロツムマブの曝露量の関連

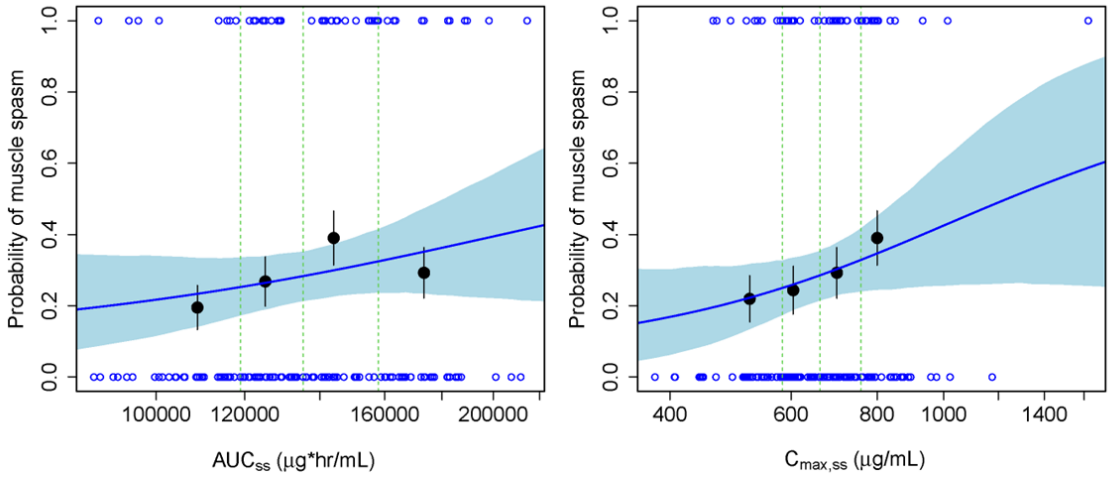


Source:　[5.3.4.2.1] Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figure 17

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; IQR = interquartile range; PopPK = population pharmacokinetic; TED = thyroid eye disease.

Blue points are individual data from teprotumumab-treated participants in Studies TED01RV, HZNP-TEP-301, HZNP-TEP-302, HZNP-TEP-303, and HZNP-TEP-403 based on the PopPK model.　The median is represented by the horizontal black line in the middle of the box.　The lower and upper ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively).　The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5×IQR from the box.　The dashed red horizontal line represents the median value of exposures for all participants.

図 2.7.2-12　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する筋痙縮のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット



Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figures 19 and 20

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; P = probability; SE = standard error; TED = thyroid eye disease.

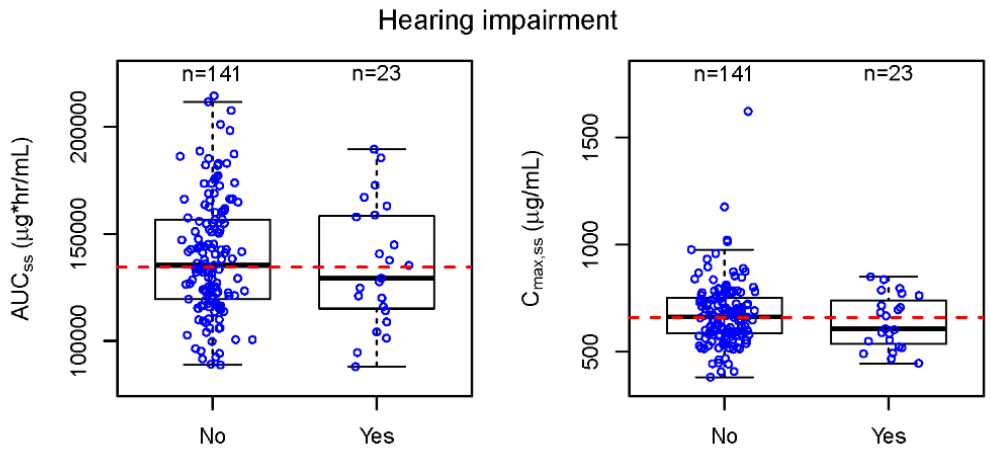
The open blue circles reflect the observed events.　The filled black symbols are the observed probability of events, and the error bars are SE [sqrt (P*(1-P)/N)] for quartiles (at 100x(1/4)th percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile).　The blue line is the model predicted probability.　The light blue shaded area is the 95% prediction interval based on 1000 bootstrap samples.

聴覚障害

聴覚障害の有無別にテプロツムマブの定常状態での曝露量の分布をボックスプロットで図 2.7.2-13 に示した（注目すべき有害事象である聴覚障害が認められた被験者を、自声強聴、伝音難聴、難聴、片耳難聴、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、聴力低下、感音性聴力低下、耳鳴、又は鼓膜障害が認められた被験者と定義した［2.7.4.1.1.4.3］）。テプロツムマブの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の中央値、四分位範囲、及び全範囲は、聴覚障害の有無で同程度であった。

聴覚障害の発現割合とテプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）の間に明らかな相関は認められなかった（［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Section 4.2.3）。ロジスティック回帰分析モデルを用いた解析でも、聴覚障害の発現割合とテプロツムマブの AUC_{ss}（傾きに対する検定結果：p=0.434）又は $C_{max,ss}$（傾きに対する検定結果：p=0.246）との間に有意な関連は認められなかった（図 2.7.2-14）。

図 2.7.2-13　TED 患者での聴覚障害とテプロツムマブの曝露量の関連

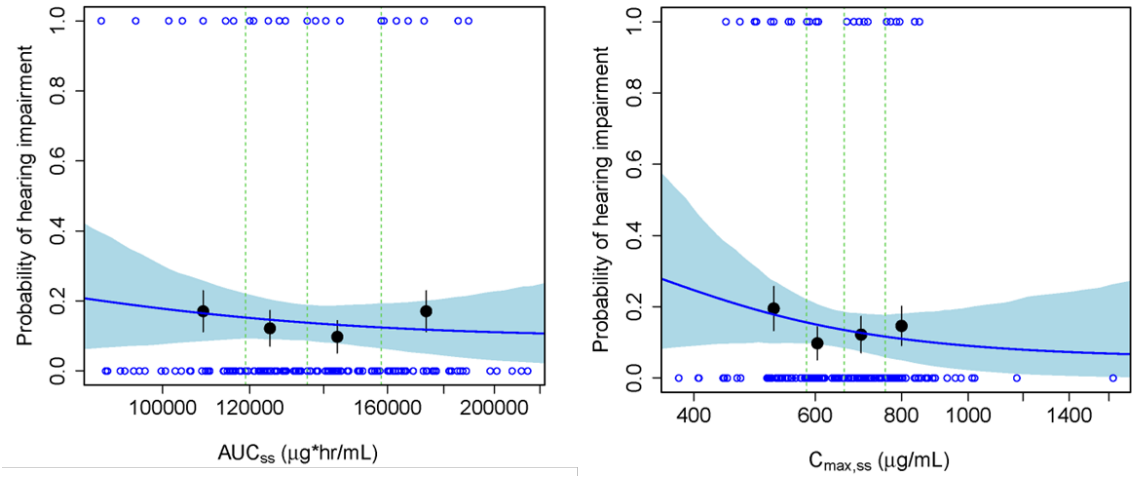


Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figure 21

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; IQR = interquartile range; PopPK = population pharmacokinetics; TED = thyroid eye disease.

Blue points are individual data from teprotumumab-treated participants in Studies TED01RV, HZNP-TEP-301, HZNP-TEP-302, HZNP-TEP-303, and HZNP-TEP-403 based on the PopPK model.　The median is represented by the horizontal black line in the middle of the box.　The lower and upper ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively).　The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5×IQR from the box. The dashed red horizontal line represents the median value of exposures for all participants.

図 2.7.2-14　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する聴覚障害のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット



Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figures 23 and 24

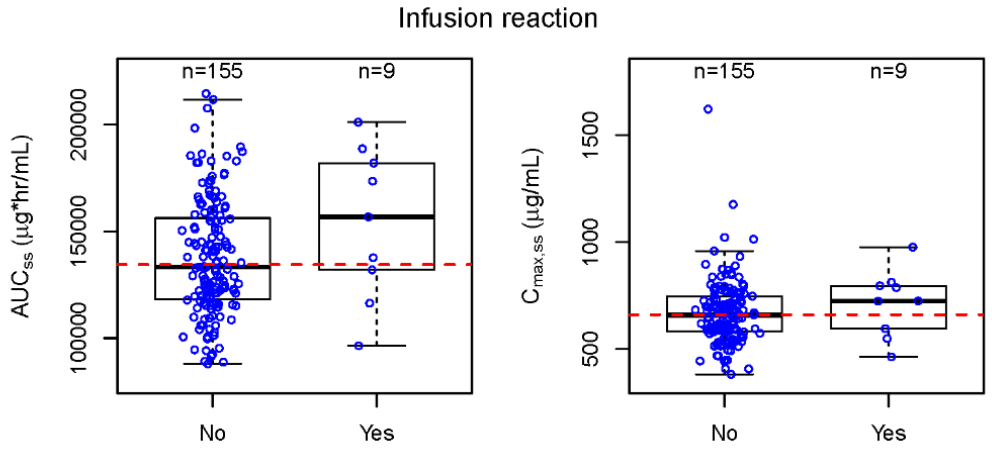
Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; P = probability; SE = standard error; TED = thyroid eye disease.

The open blue circles reflect the observed events.　The filled black symbols are the observed probability of events, and the error bars are SE [sqrt (P*(1-P)/N)] for quartiles (at 100x(1/4)th percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile).　The blue line is the model predicted probability.　The light blue shaded area is the 95% prediction interval based on 1000 bootstrap samples.

注入に伴う反応

注入に伴う反応の有無別にテプロツムマブの定常状態での曝露量の分布をボックスプロットで図 2.7.2-15 に示した。テプロツムマブの投与後に注入に伴う反応を発現した被験者では、発現しなかった被験者と比べてテプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）の中央値、四分位範囲、全範囲が高かった。また、注入に伴う反応の発現割合が、AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の 4 番目の四分位範囲に含まれる被験者でわずかに高かった（[5.3.4.2.1] Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Section 4.2.4）。しかし、ロジスティック回帰分析モデルを用いた解析で注入に伴う反応の発現割合とテプロツムマブの AUC_{ss}（傾きに対する検定結果：p=0.136）又は $C_{max,ss}$（傾きに対する検定結果：0.366）との間に有意な関連は認められなかった（図 2.7.2-16）。

図 2.7.2-15　TED 患者での注入に伴う反応とテプロツムマブの曝露量の関連

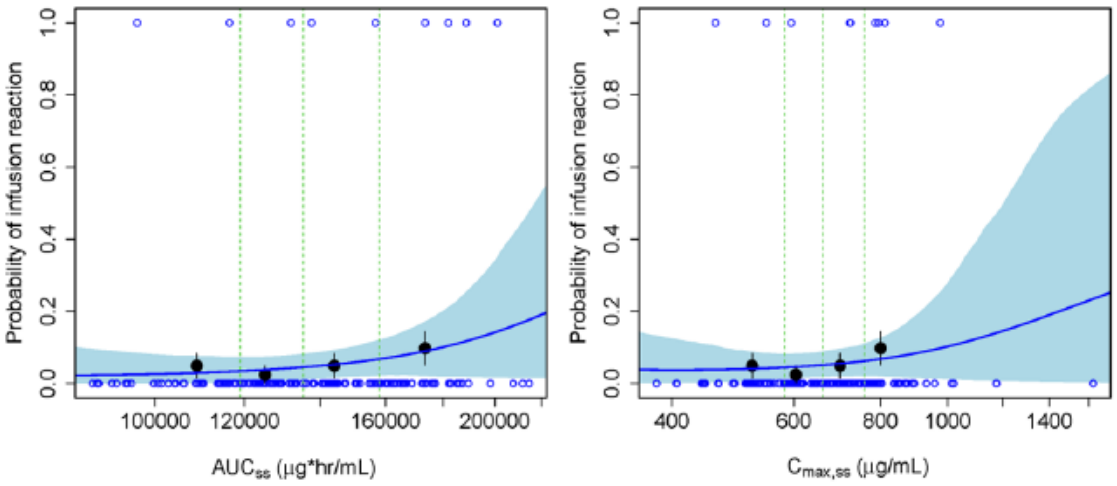


Source:　[5.3.4.2.1] Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figure 25

Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; IQR = interquartile range; PopPK = population pharmacokinetic; TED = thyroid eye disease.

Blue points are individual data from teprotumumab-treated participants in studies TED01RV, HZNP-TEP-301, HZNP-TEP-302, HZNP-TEP-303, and HZNP-TEP-403 based on the PopPK model.　The median is represented by the horizontal black line in the middle of the box.　The lower and upper ends of the box plot represent the 25th and 75th percentile (the lower and upper quartiles, respectively).　The bars extend to the most extreme data point which is no more than 1.5×IQR from the box.　The dashed red horizontal line represents the median value of exposures for all participants.

図 2.7.2-16　TED 患者でのテプロツムマブの曝露量に対する注入に伴う反応のロジスティック回帰分析モデルに基づくプロット



Source:　［5.3.4.2.1］Exposure-Response Analysis Report HZN-ER-003 Figures 27 and 28
Abbreviations:　AUC_{ss} = area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; P = probability; SE = standard error; TED = thyroid eye disease.
The open blue circles reflect the observed events.　The filled black symbols are the observed probability of events, and the error bars are SE [sqrt (P*(1-P)/N)] for quartiles (at 100x(1/4)th percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile).　The blue line is the model predicted probability.　The light blue shaded area is the 95% prediction interval based on 1000 bootstrap samples.

2.7.2.3.3　免疫原性

生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要［2.7.1］に記載したように、テプロツムマブの免疫原性を段階的に血清検体中の ADA を分析する手法で評価した。

テプロツムマブを投与された活動性 TED 患者 111 例［84 例（TED01RV 試験、OPTIC 試験）［[5.3.5.3.2］Integrated Summary of Safety（ISS）Table 2.3］、27 例（OPTIC-J 試験）（[5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.8.5)］のうち、ベースライン後の来院で ADA 陽性が認められた被験者は 4 例であった。全体的に、臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった。

活動性 TED 患者 111 例のうち、TED01RV 試験では 2 例に ADA 陽性が認められた。1 例（被験者番号 [redacted]）は Week 3 に ADA 陽性（抗体反応は低値）が認められたが、以降の来院では陰性であった。別の 1 例（被験者番号 [redacted]）はベースライン時及び Week 72 に ADA 陽性（抗体反応は低値）が認められたものの、本被験者の抗体価はいずれの時点も 1：1 であった。いずれの被験者の PK プロファイルも ADA 陰性被験者の PK プロファイルと同様であり、ADA がテプロツムマブの PK に影響しないことが示唆された。

OPTIC 試験では 2 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]）が Week 72 に確認検査で ADA 陽性であったが、いずれも抗体価が低く（<1）、定量不可能であったため中和抗体は測定されなかった。臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった。

HZNP-TEP-102 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験では、ベースライン後の来院で ADA 陽性が認められた被験者はいなかった。

2.7.2.3.4　心血管系の安全性

他の mAb と同様に、テプロツムマブは、質量が大きく、標的に対する特異性が高いため、hERG チャネル及び心臓に発現する他のイオンチャネルと直接相互作用する可能性は低い（Rodriguez et al., 2010）。利用可能な非臨床及び臨床試験のデータから、テプロツムマブが QT 間隔及び補正 QT 間隔（QTc）延長の原因とならないことが示されている。血清中テプロツムマブ濃度と QTc との間に関連はないと考えられる。テプロツムマブは QT 間隔延長のリスクが低いと予測されたため、ICH E14 に基づく QT 評価試験は不要と考え、実施しなかった。霊長類を用いた 39 週間の反復投与毒性試験での Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の結果（[2.6.6]）や TED 患者を対象とした臨床試験での 12 誘導心電図（ECG）の結果でテプロツムマブに関連する心血管への影響が認められなかったことからも裏付けられるように、テプロツムマブの IGF-1R 阻害による催不整脈のリスクはないと考えられた。

OPTIC-J 試験では、12 誘導 ECG を評価しなかったが、海外の臨床試験では 12 誘導 ECG を評価した。TED01RV 試験、HZNP-TEP-102 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験では、12 誘導 ECG をスクリーニング時、ベースライン時、及び治験薬投与後の各来院時に評価した。二重遮蔽で行った TED01RV 試験及び OPTIC 試験の ECG データについて、ベースラインからのシフトテーブルを［5.3.5.3.2］ISS Table 2.6 に示す。大部分の被験者でベースラインの ECG が正常であった。ベースラインの ECG が正常であった被験者のうち、いずれかの来院時に ECG が臨床的に重要でない異常となった被験者の割合は、プラセボ群で 7.3%～10.7%、テプロツムマブ群で 8.9%～23.8%であった。いずれの投与群でも、ベースラインの ECG が正常でベースライン後の規定の来院時に臨床的に重要な異常となった被験者はいなかった。OPTIC-X 試験では、臨床的に重要な ECG パラメータの変化は認められなかった。ベースライン時及び投与期間を通して、テプロツムマブ群の全ての被験者の ECG は正常又は臨床的に重要でない異常のいずれかであった。投与期間中に QTcF 値が 500 msec を上回った被験者はいなかった。HZNP-TEP-102 試験では、いずれのコホートでも、ECG の平均値が Day 2 及び Day 57 とベースラインで同様であった。また、臨床的に重要な異常又は有害事象として報告された ECG 所見はなかった。全体として、非臨床及び臨床試験のデータから、テプロツムマブによる催不整脈のリスクはないと考えられた（[2.7.4.4.3]）。

2.7.2.3.5　用量設定の根拠

テプロツムマブは IGF-1R 阻害作用を有する完全ヒト型 mAb である。細胞の受容体に作用する mAb の臨床的有効性を評価する際に考慮すべき重要な因子は、投与期間中の薬剤の標的占有率である。過去の研究で、血清中テプロツムマブ濃度が 20 μg/mL に達すると標的介在性クリアランスの飽和度が 90%を上回る（IGF-1R の飽和度が 90%を上回る）ことが報告されている（Xin et al., 2021）。この濃度は、in vitro 試験でテプロツムマブが IGF-1R とリガンドの結合を 50%阻害する薬理学的活性を示す濃度である 0.15 μg/mL（1nM に相当）～1 μg/mL を上回った（[2.6.2]）。解析対象としたレジメン（初回に 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で 7 回 IV

投与）を投与された 176 例のデータに対する母集団 PK 解析でのベイズ推定を用いたポストホック推定値に基づくと、テプロツムマブの最小トラフ濃度（予測値）は、初回投与後に 20.37 µg/mL、定常状態で 68.71 µg/mL であり、投与期間を通してトラフ濃度が 20 µg/mL を上回ることが確認された（2.7.2.3.1.2）。したがって、TED 患者の大部分で 20 µg/mL を上回るテプロツムマブのトラフ濃度が維持されると予測される投与レジメンとして、初回に 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で 7 回投与するレジメンを選択した。本レジメンで投与した OPTIC-J 試験の日本人活動性 TED 患者では、テプロツムマブ投与前の濃度（トラフ濃度）の中央値（Q1, Q3）は、Week 3（N=27）で 30.6（26.4, 32.4）µg/mL、Week 12（N=26）で 120.5（106, 137）µg/mL、及び Week 24（N=3）で 155（142, 204）µg/mL であった（2.7.2.2.5）。また、母集団 PK モデルに基づいてベイズ推定を用いて予測したシミュレーションから、平均トラフ濃度（SD）は、Week 3（10 mg/kg の初回投与後）で 39.3（8.44）µg/mL、Week 24（20 mg/kg の Q3W 投与後）で 159（38.3）µg/mL であった。また、母集団 PK 解析での共変量モデルによる解析の結果、地域（日本、日本以外）はテプロツムマブの PK に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。これらの結果から、テプロツムマブのトラフ濃度は、日本人の活動性 TED 患者と全ての TED 患者で同様であり、PK 特性も同様であると考えられた。IGF-1R の飽和度が 90%を上回るのに必要な血清中テプロツムマブ濃度を得るために、TED 患者を対象とした臨床試験で使用した投与レジメンが適切であることが確認された。

日本人及び海外の活動性 TED 患者を対象とした臨床試験で、テプロツムマブの推奨投与レジメンの統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が認められ、忍容性も良好であった（[2.7.3]、[2.7.4]）。曝露－反応解析の結果、テプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$）と有効性評価項目（Week 24 の眼球突出奏効、Week 24 の複視完全奏効、及び Week 24 の両眼複視奏効）（2.7.2.3.2.1）との間に意味のある関連は示されなかった。この結果は、推奨投与レジメンでのテプロツムマブ投与で、曝露－反応曲線がプラトーに達するテプロツムマブの曝露量が得られることを示唆しており、活動性 TED 患者に本レジメンで投与したときのテプロツムマブの有効性を支持するエビデンスである。また、テプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）と安全性評価項目（高血糖、筋痙縮、聴覚障害、及び注入に伴う反応）（2.7.2.3.2.2）との間に意味のある関連は示されなかった。

TED 患者を対象とした 4 つの無作為化、プラセボ対照試験（活動性 TED 患者：TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-J 試験、及び慢性 TED 患者：HZNP-TEP-403 試験）及びオープンラベル継続試験（OPTIC-X 試験）の臨床的有効性及び安全性データ、並びに曝露－反応解析の結果から、日本人活動性 TED 患者で良好なベネフィット・リスクプロファイルを得られるテプロツムマブの投与レジメンとして、初回に 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で投与を支持する重要なエビデンスが得られた。したがって、この投与レジメンは、日本人活動性 TED 患者に対して推奨される。

2.7.2.4　特別な試験

TED のテプロツムマブ開発プログラムでは、特別な試験を実施しておらず、計画もしていない。

2.7.2.3.3 に要約した ADA 解析結果の詳細を［2.7.1.2.2］に示す。

2.7.2.5 結論

- テプロツムマブの PK プロファイルは他の mAb と同様であり、分布容積及び CL は小さく、$t_{1/2}$は長いという特徴を示した。推奨投与レジメン（10 mg/kg で初回投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回投与）でテプロツムマブを投与したときの平均値（SD）は AUC_{ss} が 139（27）mg*hr/mL、$C_{max, ss}$ が 675（147）µg/mL、トラフ濃度が 159（38）µg/mL であった（2.7.2.3.1）。
- IV 投与後のテプロツムマブの PK は、中心コンパートメントからの 1 次消失及び末梢コンパートメントからの再分布を伴う 2 コンパートメントモデルによって適切に記述された（2.7.2.3.1.2）。
- 体重 73 kg の標準的な被験者では、CL が 0.255 L/day、V_c が 2.91 L、Q が 0.478 L/day、及び V_p が 3.67 L であった（2.7.2.3.1.2）。
- TED 患者 176 例から得られた個別 PK パラメータのポストホック推定値を基に、母集団 PK 最終モデルを用いて、TED 患者 176 例から解析した個別 PK パラメータのポストホック推定値に基づくと各 PK パラメータの幾何平均値（%CV）は CL が 0.257 L/day（27.3%）、V_c が 2.91 L（25.6%）、V_p が 3.71 L（16.1%）、$t_{1/2}$ が 21.4 日（16.9%）であり、平均値（SD）は CL が 0.266（0.0725）L/day、V_c が 3.01（0.771）L、V_p が 3.76（0.603）L、$t_{1/2}$ が 21.7（3.67）日であった（2.7.2.3.1.2）。
- TED 患者のデータを基に特定の共変量がテプロツムマブの曝露量に及ぼす影響をシミュレーションにより評価した結果、次に示す各カテゴリー間で曝露量の予測値の差は比較的小さい又は無視できる範囲であった。各カテゴリーの定常状態の曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）の幾何平均値の差は、男性と女性で 6.23%以下、65 歳以上と 65 歳未満で 0.70%未満、日本と日本以外で 18.0%以下、ヒスパニック系と非ヒスパニック系で 13.6%以下、非喫煙者と喫煙者で 11.8%以下、試験間で±17.3%以内、人種間で±16.9%以内、体重の四分位数カテゴリー間で±12.9%以内、健康状態のグループ間で±17.3%以内、腎機能カテゴリー間で±4.91%以内、肝機能カテゴリー間で 2.88%以下であった。この結果からも、これらの共変量は TED 患者でのテプロツムマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.2.3.1.2、2.7.2.3.1.3）。
- 過去の研究で、血清中テプロツムマブ濃度が 20 µg/mL に達すると標的介在性クリアランスの飽和度が 90%を上回る（IGF-1R の飽和度が 90%を上回る）ことが報告されている（Xin et al., 2021）。したがって、TED 患者の大部分で 20 µg/mL を上回るテプロツムマブのトラフ濃度が維持されると予測される投与レジメンとして、初回に 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で 7 回投与するレジメンを選択した。
- 曝露－反応解析の結果、テプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$）と有効性評価項目（Week 24 の眼球突出奏効、Week 24 の複視完全奏効、及び Week 24 の両眼複視奏効）及び安全性評価項目（高血糖、筋痙縮、聴覚障害、及び注入に伴う反応）との間に意味のある関連は示されなかった。活動性 TED 患者で推奨投与レジメンの高い有効性及び良好な忍容性が認められた（2.7.2.3.2）。

- HZNP-TEP-102 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験で、テプロツムマブの免疫原性を評価した結果、臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった（2.7.2.3.3）。
- これらの臨床的有効性及び安全性データ、並びに曝露－反応解析解析結果から、活動性 TED 患者で良好なベネフィット・リスクプロファイルを得られるテプロツムマブの投与レジメンとして、初回に 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で 7 回投与するレジメンが支持された（2.7.2.3.5）。

2.7.2.6　参考文献

Boschi A, Daumerie C, Spiritus M, Beguin C, Senou M, Yuksel D, et al. Quantification of cells expressing the thyrotropin receptor in extraocular muscles in thyroid associated orbitopathy. Br J Ophthalmol. 2005;89(6):724-9.

EMA. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. February 2005.

EMA. Guideline on the Evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. December 2015.

EMEA. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. June 2007.

Ezra DG, Krell J, Rose GE, Bailly M, Stebbing J, Castellano L. Transcriptome-level microarray expression profiling implicates IGF-1 and Wnt signalling dysregulation in the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy. J Clin Pathol. 2012 Jul;65(7):608-13.

FDA. Guidance for industry: Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. May 2003.

FDA. Guidance for industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing. September 2020.

FDA. Guidance for industry: Population pharmacokinetics. February 2022.

Hoa N, Tsui S, Afifiyan NF, Hikim AS, Li B, Douglas RS, et al. Nuclear targeting of IGF-1 receptor in orbital fibroblasts from Graves' disease: apparent role of ADAM17. PLoS One. 2012;7(4):e34173.

Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. J Immunol. 2003;170(12):6348-54.

Rodriguez I, Erdman A, Padhi D, Garnett CE, Zhao H, Targum SL, et al. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins-scientific discussion. Am Heart J. 2010;160(4):627-34.

Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-88.

Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(10):5076-80.

Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. N Engl J Med. 2017;376(18):1748-61.

Ugradar S, Shi L, Wang Y, Mester T, Yang H, Douglas RS. Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED): evidence for increased IGF-1R expression. Eye (Lond). 2021;35(9):2607-12.

Xin Y, Xu F, Gao Y, Bhatt N, Chamberlain J, Sile S, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor-blocking antibody, in thyroid eye disease. Clin Pharmacokinet. 2021;60(8):1029-40.

Zhou H, Mascelli MA. Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011;51:359-72.

2.7.2.7　付録

表 2.7.2-10　テプロツムマブの臨床薬理を評価した試験

Study No. (Countries)	Type of Study	Primary Study Objective(s)	Study Design	Key Inclusion Criteria of Participants	No. of Participants Gender M/F Mean Age (Range)	Treatments (Drug / Dose / Form / Route / Frequency / Duration)	Location of Study Report
HZNP-TEP-102 (US)	Phase 1	To investigate the safety, tolerability, and PK of teprotumumab infusion administered SC as a SAD with and without EDP compared with that of IV infusion in healthy adult participants	Open-label, single-center SAD study	Healthy participants	37 participants 21 M/16 F 38.6 (19, 55)	Cohort 1: teprotumumab 750 mg (N=6), administered SC Cohort 2: teprotumumab 1500 mg (N=10), administered SC Cohort 3: teprotumumab 1500 mg (N=10), administered IV Cohort 4: teprotumumab 1500 mg and 31500 U of rHuPH20 (N=10), coadministered SC	［5.3.3.1.1］

表 2.7.2-10　テプロツムマブの臨床薬理を評価した試験

Study No. (Countries)	Type of Study	Primary Study Objective(s)	Study Design	Key Inclusion Criteria of Participants	No. of Participants Gender M/F Mean Age (Range)	Treatments (Drug / Dose / Form / Route / Frequency / Duration)	Location of Study Report
TED01RV (US, Europe, United Kingdom)	Phase 2	To investigate the efficacy, safety, and tolerability of teprotumumab administered Q3W for 6 months, in comparison to placebo, in the treatment of participants suffering from active TED	Multicenter randomized, double-masked, placebo-controlled, and parallel-group study	• Clinical diagnosis of Graves' disease associated with active TED with a CAS of ≥4 (on the 7-point version of the scale) for the most severely affected eye • Fewer than 9 months must have elapsed since the onset of orbital symptoms • Euthyroid or have mild hypo- or hyperthyroidism, defined as FT_4 and FT_3 levels <50% above or below the normal limits	87 participants 23 M/64 F 52.9 (20.4, 77.0)	Teprotumumab or placebo (1:1 randomization) Q3W for a total of 8 IV infusions 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions	［5.3.5.1.1］

表 2.7.2-10　テプロツムマブの臨床薬理を評価した試験

Study No. (Countries)	Type of Study	Primary Study Objective(s)	Study Design	Key Inclusion Criteria of Participants	No. of Participants Gender M/F Mean Age (Range)	Treatments (Drug / Dose / Form / Route / Frequency / Duration)	Location of Study Report
HZNP-TEP-301 (OPTIC) (US, Germany, Italy)	Phase 3	To evaluate the effect of teprotumumab versus placebo on the proptosis responder rate (ie, percentage of participants with a ≥2 mm reduction from baseline in proptosis in the study eye without deterioration [≥2 mm increase] of proptosis in the fellow eye) at Week 24	Randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study	• Clinical diagnosis of Graves' disease associated with active TED with a CAS of ≥4 (on the 7-item scale) for the most severely affected eye • Fewer than 9 months must have elapsed since the onset of active TED • Euthyroid or have mild hypo- or hyperthyroidism • Participants could not have received prior orbital irradiation or surgical therapy for TED. Previous steroid use with a maximum cumulative dose of <1 g methylprednisolone or equivalent for the treatment of TED was allowed if discontinued at least 4 weeks prior to screening	83 participants 23 M/60 F 50.2 (20, 79)	Teprotumumab or placebo (1:1 randomization) Q3W for a total of 8 IV infusions 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions	［5.3.5.1.2］

表 2.7.2-10　テプロツムマブの臨床薬理を評価した試験

Study No. (Countries)	Type of Study	Primary Study Objective(s)	Study Design	Key Inclusion Criteria of Participants	No. of Participants Gender M/F Mean Age (Range)	Treatments (Drug / Dose / Form / Route / Frequency / Duration)	Location of Study Report
HZNP-TEP-302 (OPTIC-X) (US, Germany, Italy)	Phase 3	To evaluate the effect of teprotumumab on the proptosis responder rate (ie, the percentage of participants with a ≥2 mm reduction from baseline in the study eye without deterioration [≥2 mm increase] of proptosis in the fellow eye) at Week 24	Multicenter, open-label extension trial in participants who completed the 24-week double-masked treatment period in OPTIC and were proptosis non-responders or proptosis responders at Week 24 but met criteria for re-treatment due to relapse during the follow-up period of OPTIC	• Participants who completed the 24-week double-masked treatment period in OPTIC and who were proptosis non-responders (<2 mm reduction in proptosis in the study eye) at Week 24 of OPTIC or proptosis responders at Week 24 who relapsed during the follow-up period of OPTIC	51 participants 13 M/38 F 50.6 (21, 80)	Teprotumumab Q3W for a total of 8 IV infusions 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.	［5.3.5.2.1］

表 2.7.2-10　テプロツムマブの臨床薬理を評価した試験

Study No. (Countries)	Type of Study	Primary Study Objective(s)	Study Design	Key Inclusion Criteria of Participants	No. of Participants Gender M/F Mean Age (Range)	Treatments (Drug / Dose / Form / Route / Frequency / Duration)	Location of Study Report
HZNP-TEP-303 (Japan)	Phase 3	To evaluate the efficacy, tolerability, safety and quality of life of teprotumumab administered Q3W for 24 weeks, in comparison to placebo, in the treatment of Japanese participants with TED	Randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study	• Japanese participants with a clinical diagnosis of Graves' disease associated with active TED with a CAS ≥3 (on the 7-item scale) for the most severely affected eye • Onset of active TED symptoms was to be within 9 months prior to baseline • Euthyroid or have mild hypo- or hyperthyroidism • Participants could not have received prior orbital irradiation or surgical therapy for TED. Previous steroid use with a maximum cumulative dose of <1 g methylprednisolone or equivalent and previous use of steroid eye drops for the treatment of TED were allowed if discontinued at least 4 weeks prior to screening	54 participants 16 M/38 F 48.3 (20, 74)	Teprotumumab or placebo (1:1 randomization) Q3W for a total of 8 IV infusions 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions	［5.3.5.1.3］

表 2.7.2-10　テプロツムマブの臨床薬理を評価した試験

Study No. (Countries)	Type of Study	Primary Study Objective(s)	Study Design	Key Inclusion Criteria of Participants	No. of Participants Gender M/F Mean Age (Range)	Treatments (Drug / Dose / Form / Route / Frequency / Duration)	Location of Study Report
HZNP-TEP-403 (US)	Phase 4	To evaluate the effect of teprotumumab versus placebo on the change of proptosis measurements in the study eye from baseline at Week 24 in participants with chronic TED	Randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study	• Initial diagnosis of TED ≥2 years but <10 years prior to screening and clinical diagnosis of stable chronic TED • CAS ≤1 at the screening and baseline visits; and proptosis ≥3 mm increase from the participant's baseline (prior to diagnosis of TED), as estimated by treating physician, and/or proptosis ≥3 mm above normal for race and gender • Euthyroid or have mild hypo- or hyperthyroidism • Participants could not have received prior orbital irradiation, orbital decompression, or strabismus surgery for TED	62 participants 12 M/50 F 48.7 (18, 75)	Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions	［5.3.5.4.1］

Abbreviations: CAS = clinical activity score; EDP = ENHANZE™ Drug Product; F = female; FT_3 = free triiodothyronine; FT_4 = free thyroxine; IV = intravenous; M = male; PK = pharmacokinetic(s); Q3W = every 3 weeks; rHuPH20 = recombinant human hyaluronidase PH20; SAD = single-ascending dose; SC = subcutaneous; TED = thyroid eye disease; US = United States.

表 2.7.2-11　TED 患者を対象とした各試験の血清中テプロツムマブ濃度の実測値（μg/mL）の要約

Median (Q1, Q3)	TED01RV	HZNP-TEP-301 (OPTIC)	HZNP-TEP-302 (OPTIC-X)	HZNP-TEP-303	HZNP-TEP-403
Postdose (Day 1)	-	230 (185, 284) N=40	254 (249, 299) N=7	196 (167, 228) N=27	281 (233, 312) N=41
Postdose (Week 3)	-	470 (397, 605) N=40	628 (565, 742) N=8	447 (409, 514) N=27	652 (553, 816) N=41
Postdose (Week 9)	-	543 (459, 665) N=40	763 (693, 869) N=11	-	-
Postdose (Week 12)	-	-	-	551 (474, 642) N=27	713 (629, 792) N=38
Predose (Day 1)	-	0 (0,0) N=40	254 (249, 299) N=7	0.005 (0.005, 0.005) N=27	0.005 (0.005, 0.005) N=41
Predose (Week 3)	38.2 (35.1% CV)[a] N=40	36.4 (32.5, 46.7) N=40	43.0 (33.7, 47.6) N=8	30.6 (26.4, 32.4) N=27	45.3 (39.4, 50.0) N=41
Predose (Week 9)	121 (24.3% CV)[a] N=39	128 (109,161) N=38	140 (117, 160) N=10	-	-
Predose (Week 12)	-	-	-	121 (106, 137) N=26	165 (131, 217) N=39
Predose (Week 24)	-	172 (124, 207) N=40	152 (117, 184) N=23	155 (142, 204) N=3	164 (135, 222) N=24

Source:　［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period Appendix 16.5 PopPK Report;　［5.3.5.1.2］OPTIC CSR for Treatment Period Table 14.2.13;　［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.2.13;　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Section 11.4.4;　［5.3.5.4.1］HZNP-TEP-403 CSR for Double-masked Treatment Period Section 11.4.4.
Abbreviations:　CV = coefficient of variation; N = number of participants; PopPK = population pharmacokinetic; Q1 = 1st quartile; Q3 = 3rd quartile; TED = thyroid eye disease.
Serum concentrations of teprotumumab were summarized as median (Q1, Q3).
a)　Values from Study TED01RV are mean (CV%).

目次

2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 甲状腺眼症の臨床症状及び治療 7
2.7.3.1.2 テプロツムマブの開発根拠 8
2.7.3.1.3 テプロツムマブの臨床開発プログラムの概要 9
2.7.3.1.3.1 国内試験（OPTIC-J 試験） 16
2.7.3.1.3.2 海外試験 17
2.7.3.1.4 有効性評価項目 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 国内第 3 相試験：HZNP-TEP-303 試験（OPTIC-J 試験） 24
2.7.3.2.2 海外第 2 相試験：TED01RV 試験 26
2.7.3.2.3 海外第 3 相試験：HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験） 27
2.7.3.2.4 海外第 3 相試験：HZNP-TEP-302 試験（OPTIC-X 試験） 28
2.7.3.2.5 慢性 TED 患者を対象とした海外第 4 相試験：HZNP-TEP-403 試験 31
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.3.3.1 試験対象集団 34
2.7.3.3.1.1 有効性の主な解析対象集団 34
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳 36
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 37
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 40
2.7.3.3.2.1 主要評価項目：眼球突出奏効率 44
2.7.3.3.2.2 副次評価項目 51
2.7.3.3.2.3 探索的評価項目 91
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 96
2.7.3.3.3.1 OPTIC-J 試験 96
2.7.3.3.3.2 TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析 96
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 99
2.7.3.5 効果の持続、薬耐性 100
2.7.3.5.1 TED01RV 試験 100
2.7.3.5.1.1 疾患活動性の急性再発 100
2.7.3.5.1.2 効果の持続に関する全般的評価 101
2.7.3.5.2 OPTIC 試験 101
2.7.3.6 有効性の結論 103
2.7.3.7 参考文献 104
2.7.3.8 付録 107
2.7.3.8.1 無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照試験の選択基準及び除外基準 107

表目次

表 2.7.3-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの有効性を評価した試験 11
表 2.7.3-2　二重遮蔽投与期間 : 主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目 （OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析） 20
表 2.7.3-3　主要評価項目及び副次評価項目の結果（OPTIC-J 試験、ITT 集団） 25
表 2.7.3-4　主要評価項目及び副次評価項目の結果（TED01RV 試験、ITT 集団） 26
表 2.7.3-5　主要評価項目及び副次評価項目の結果（OPTIC 試験、ITT 集団） 27
表 2.7.3-6　主要評価項目及び副次評価項目（OPTIC-X 試験、ITT 集団） 29
表 2.7.3-7　主要評価項目及びその他の評価項目の結果（HZNP-TEP-403 試験、ITT 集団） 32
表 2.7.3-8　二重遮蔽投与期間：有効性の解析対象集団（OPTIC-J 試験、ITT 集団） 34
表 2.7.3-9　二重遮蔽投与期間：有効性の解析対象集団 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 35
表 2.7.3-10　二重遮蔽投与期間：被験者の内訳（OPTIC-J 試験、全被験者） 36
表 2.7.3-11　二重遮蔽投与期間 : 被験者の内訳 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 36
表 2.7.3-12　二重遮蔽投与期間：人口統計学的特性（OPTIC-J 試験、ITT 集団） 37
表 2.7.3-13　二重遮蔽投与期間：ベースライン特性（OPTIC-J 試験、ITT 集団） 38
表 2.7.3-14　二重遮蔽投与期間 : 人口統計学的特性 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 39
表 2.7.3-15　二重遮蔽投与期間 : ベースライン特性 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 40
表 2.7.3-16　二重遮蔽投与期間 : 主要評価項目及び副次評価項目の結果（試験眼） （OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 41
表 2.7.3-17　二重遮蔽投与期間 : Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼） （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 44
表 2.7.3-18　二重遮蔽投与期間 : 来院別の眼球突出奏効率（試験眼） （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 45
表 2.7.3-19　二重遮蔽投与期間：Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼） （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 47
表 2.7.3-20　二重遮蔽投与期間 : 来院別の眼球突出奏効率 (試験眼）（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 49
表 2.7.3-21　二重遮蔽投与期間 : Week 24 の全般的奏効率（試験眼） （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 51
表 2.7.3-22　二重遮蔽投与期間：来院別の全般的奏効率（試験眼） （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 52

表 2.7.3-23 二重遮蔽投与期間 : Week 24 の全般的奏効率（試験眼）（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 54
表 2.7.3-24 二重遮蔽投与期間 : 来院別の全般的奏効率（試験眼） （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 55
表 2.7.3-25 二重遮蔽投与期間 : Week 24 の CAS 奏効率（試験眼） （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 57
表 2.7.3-26 二重遮蔽投与期間 : 来院別の CAS 奏効率（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団） 58
表 2.7.3-27 二重遮蔽投与期間 : Week 24 の CAS 奏効率（試験眼） （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 60
表 2.7.3-28 二重遮蔽投与期間 : 来院別の CAS 奏効率（試験眼） （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 61
表 2.7.3-29 二重遮蔽投与期間 : 来院別の眼球突出の ベースラインからの変化量（mm）（試験眼） （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 63
表 2.7.3-30 二重遮蔽投与期間 : Week 24 までの眼球突出の ベースラインからの変化量（mm）（試験眼） （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 65
表 2.7.3-31 二重遮蔽投与期間 : 来院別の眼球突出の ベースラインからの変化量（mm）（試験眼）（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 66
表 2.7.3-32 二重遮蔽投与期間 : Week 24 の両眼複視奏効率 （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 68
表 2.7.3-33 二重遮蔽投与期間 : 来院別の両眼複視奏効率 （OPTIC-J 試験、ITT 集団） ... 69
表 2.7.3-34 二重遮蔽投与期間 : Week 24 の両眼複視完全奏効率 （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 71
表 2.7.3-35 二重遮蔽投与期間 : 来院別の両眼複視完全奏効率 （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 72
表 2.7.3-36 二重遮蔽投与期間 : Week 24 の複視奏効率（試験眼） （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 74
表 2.7.3-37 二重遮蔽投与期間 : 来院別の複視奏効率（試験眼） （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 75
表 2.7.3-38 二重遮蔽投与期間 : 来院別の GO-QoL（総合スコア）の ベースラインからの変化量（OPTIC-J 試験、ITT 集団） 77
表 2.7.3-39 二重遮蔽投与期間 : Week 24 までの GO-QoL（総合スコア）の ベースラインからの変化量 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 79
表 2.7.3-40 二重遮蔽投与期間 : 来院別の GO-QoL（総合スコア）の ベースラインからの変化量 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 80

表 2.7.3-41 二重遮蔽投与期間：来院別の GO-QoL（視機能に関するスコア）の ベースラインからの変化量（OPTIC-J 試験、ITT 集団） 82
表 2.7.3-42 二重遮蔽投与期間：来院別の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）の ベースラインからの変化量（OPTIC-J 試験、ITT 集団） 84
表 2.7.3-43 二重遮蔽投与期間：Week 24 までの GO-QoL（視機能に関するスコア）の ベースラインからの変化量 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 86
表 2.7.3-44 二重遮蔽投与期間：来院別の GO-QoL（視機能に関するスコア）の ベースラインからの変化量 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 87
表 2.7.3-45 二重遮蔽投与期間：Week 24 までの GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 89
表 2.7.3-46 二重遮蔽投与期間：来院別の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）の ベースラインからの変化量 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 90
表 2.7.3-47 追跡調査期間：Week 24 及び Week 28 の 全般的奏効率、眼球突出奏効率、及び CAS 奏効率（試験眼） ［TED01RV 試験（テプロツムマブ群）、ITT 集団］ 101
表 2.7.3-48 追跡調査期間 : Week 72 の主要評価項目及び副次評価項目の評価結果（試験眼）［OPTIC 試験、ITT 集団（評価結果が得られた被験者）］ 102
表 2.7.3-49 Week 72 の奏効持続率（OPTIC 試験） 102
表 2.7.3-50 選択基準（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験） 107
表 2.7.3-51 除外基準（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験） 110

図目次

図 2.7.3-1 二重遮蔽投与期間 : 眼球突出奏効率の推移（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団） 46
図 2.7.3-2 二重遮蔽投与期間 : 眼球突出奏効率の推移（試験眼）（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 50
図 2.7.3-3 二重遮蔽投与期間：全般的奏効率の推移（試験眼） （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 53
図 2.7.3-4 二重遮蔽投与期間 : 全般的奏効率の推移（試験眼） （TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 56
図 2.7.3-5 二重遮蔽投与期間：CAS 奏効率の推移（試験眼） （OPTIC-J 試験、ITT 集団） 59
図 2.7.3-6 二重遮蔽投与期間：CAS 奏効率の推移（試験眼） （TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団） 62

図 2.7.3-7 二重遮蔽投与期間:眼球突出のベースラインからの変化量の推移(mm)(試験眼)(OPTIC-J 試験、ITT 集団) 64
図 2.7.3-8 二重遮蔽投与期間:眼球突出のベースラインからの変化量の推移(mm)(試験眼)(TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団) 67
図 2.7.3-9 二重遮蔽投与期間:両眼複視奏効率の推移 (OPTIC-J 試験、ITT 集団) 70
図 2.7.3-10 二重遮蔽投与期間:両眼複視完全奏効率の推移 (OPTIC-J 試験、ITT 集団) 73
図 2.7.3-11 二重遮蔽投与期間:複視奏効率の推移(試験眼) (TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団) 76
図 2.7.3-12 二重遮蔽投与期間:GO-QoL(総合スコア)のベースラインからの変化量の推移(OPTIC-J 試験、ITT 集団) 78
図 2.7.3-13 二重遮蔽投与期間:GO-QoL(総合スコア)のベースラインからの変化量の推移(TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団) 81
図 2.7.3-14 二重遮蔽投与期間:GO-QoL(視機能に関するスコア)の ベースラインからの変化量の推移(OPTIC-J 試験、ITT 集団) 83
図 2.7.3-15 二重遮蔽投与期間:GO-QoL(社会心理面に関するスコア)の ベースラインからの変化量の推移(OPTIC-J 試験、ITT 集団) 85
図 2.7.3-16 二重遮蔽投与期間:GO-QoL(視機能に関するスコア)の ベースラインからの変化量の推移 (TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団) 88
図 2.7.3-17 二重遮蔽投与期間:GO-QoL(社会心理面に関するスコア)の ベースラインからの変化量の推移 (TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団) 91
図 2.7.3-18 二重遮蔽投与期間:部分集団別の Week 24 の眼球突出奏効率(試験眼)(OPTIC-J 試験、ITT 集団) 96
図 2.7.3-19 二重遮蔽投与期間:部分集団別の Week 24 の眼球突出奏効率(試験眼)(TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団) 97

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における血清中濃度－時間曲線下面積
CAS	Clinical Activity Score	―
CI	confidence interval	信頼区間
$C_{max, ss}$	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	―
CSR	clinical study report	治験総括報告書
EQ-5D-5L	EuroQol – 5-dimension descriptive system, 5 level	―
EQ-5D VAS	EuroQol visual analog scale	―
FT3	free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT4	free thyroxine	遊離サイロキシン
GO-QoL	Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire	バセドウ病眼症の生活の質に関する質問票
HbA1c	glycated hemoglobin	糖化ヘモグロビン
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IGF-1R	insulin-like growth factor-1 receptor	インスリン様成長因子-1 受容体
ISE	Integrated Summary of Effectiveness	―
ITT	intent-to-treat	―
IV	intravenous(ly)	静脈内
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
mITT	modified intent-to-treat	―
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PP	per protocol	―
Q3W	every 3 weeks	3 週間ごと
QoL	quality of life	生活の質
SE	standard error	標準誤差
TED	thyroid eye disease	甲状腺眼症

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

本概要では、インスリン様成長因子-1 受容体（IGF-1R）を標的とする完全ヒト型モノクローナル抗体（mAb）であるテプロツムマブ（HZN-001）の有効性を要約する。

2.7.3.1.1　甲状腺眼症の臨床症状及び治療

甲状腺眼症（TED）は主な基礎疾患がバセドウ病（Graves' disease）であることから、欧米ではグレーブス眼症（Graves' ophthalmopathy）又はグレーブス眼窩症（Graves' orbitopathy）とも呼ばれ、日本ではバセドウ病眼症と呼ばれることも多く、悪性眼球突出症（malignant exophthalmos）とも呼ばれていた。TED は消耗性で疼痛を伴う稀で重篤な自己免疫疾患であり、深刻な併存疾患に伴ってみられ、失明に至る可能性がある。バセドウ病の甲状腺機能亢進症に伴ってみられることが最も多いが、橋本病患者及び甲状腺機能が正常な患者を含む他の自己免疫性甲状腺疾患患者でも稀にみられる（Hiromatsu et al., 2014）。

TED は男性に比べて女性に多く発症することが知られている。TED の発症因子やそのリスクについては、重要な民族的素因はないこと（日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2023; Lazarus 2012; Perros et al., 1993）、TED のリスク因子には性別（女性）、年齢（中年）、及び喫煙があり（Sikder and Weinberg, 2010）、特に喫煙者ではリスクが 7～8 倍に増加すること（Perros et al., 2009）、TED 患者の 61%が TED 家族歴を有すること（Bartley et al., 1996）などが報告されている。
TED の自然経過は活動期／急性期及び非活動期／慢性期からなる。初期の活動期／急性期では眼に炎症の徴候がみられ、徴候及び症状が悪化する。その後の非活動期／慢性期では、悪化が止まるが、一部の徴候及び症状は残存することがある。活動期／急性期には、眼窩痛、眼窩周囲の炎症、眼球突出、眼瞼後退、斜視、及び複視がみられることがある。時間の経過とともに TED の重症度が高くなり、眼球突出、複視、眼瞼後退、及び眼球運動障害の悪化がみられ、重度の患者では甲状腺視神経症の悪化がみられる。TED 患者の 6%が視力を脅かされる（Bartley et al., 1996）。

非活動期／慢性期には炎症は認められず、プラトーに達するが、眼窩組織の顕著な構造変化は残存し、ベースラインの状態には回復しない。大部分の患者で、活動期／急性期は 1～3 年続き、その後、炎症は鎮静化するが、経験的に永続的な後遺症と考えられている非活動期／慢性期の症状が残存する（Rundle and Wilson, 1945; Bartalena et al., 2016; Ross et al., 2016）。活動性／急性 TED が進行して非活動性／慢性 TED に移行するに伴い、病理組織特性として線維化が進行する。

視機能障害、身体的不快感、及び顔貌の変化などの TED の臨床症状によって、重大な精神的な病的状態に至り、生活の質（QoL）が損なわれる可能性がある。視力障害は視機能に重大な影響を及ぼし、労働生産性などの日常活動が制限される。また、顔貌の変化は、表情、コミュニケーション、自己認識、及び社会的関与に負の影響を及ぼす。したがって、TED 患者では不安及び抑うつのリスクが高い（Kahaly et al., 2005）。

以上のように、TED は身体的及び精神的に深刻な消耗状態を引き起こす。

海外及び日本で最も一般的な TED の治療薬は副腎皮質ステロイドである（Bartalena et al., 2016; 日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2020; 日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2023）。しかし、十分なプラセボ対照試験が実施されていないため、副腎皮質ステロイドの有効性は確立されておらず、有効性の程度に関して医師間で意見の相違が大きい。準最適な有効性及び頻回な再発に関する懸念（Bartalena et al., 2012）に加えて、副腎皮質ステロイドの用量及び投与期間に有意に依存した多くの器官に影響する有害作用が認められている（Bartalena et al., 2012; Marcocci et al., 2012; Miśkiewicz et al., 2014; Moleti et al., 2016; Wichary and Gasińska, 2012）。

最も一般的な TED の非薬物療法は眼窩への放射線照射である。しかし、眼窩への放射線照射療法の有効性には一貫性が認められていないことが文献で報告されている（Stiebel-Kalish et al., 2009）。外科的療法は、視力を脅かす甲状腺視神経症及び角膜潰瘍形成に対する緊急処置としてのみ実施される（Baril et al., 2014）。非活動期／慢性期になると、TED の後遺症を回復させるために手術を行うことができる。ただし、眼窩減圧、斜視、及び眼瞼後退などの症状を十分に回復させるためには、複数の手術を組み合わせて実施する必要がある。

眼窩の構造に米国、欧州、及びアジア人の間で人種差が認められるものの、疾患分類、自然経過、及び治療に人種間で大きな違いはない（Bartalena et al., 2016; 日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2020; Ross et al., 2016）。

2.7.3.1.2　テプロツムマブの開発根拠

広く用いられている又はバリデーションされた TED 動物モデルは存在しない。したがって、疾患の機序及びテプロツムマブの作用を示す研究の多くが ex vivo で線維芽細胞を用いている。

TED の発症要因は十分に解明されていないが、自己免疫の活性化及び眼窩線維芽細胞の増殖が TED の病態生理で中心的な役割を果たしていることを示す多くの根拠が文献で報告されている（Boschi et al., 2005; Bahn, 2010; Smith, 2010）。線維芽細胞の活性化によって、炎症性サイトカインの放出、眼窩軟部組織（筋組織、間質組織、及び脂肪組織）への免疫細胞の浸潤、細胞外マトリックスの過剰生成、並びに組織の拡大及び構造変化が生じる。分子レベルでは、TED に関与する 2 つの主な自己抗原として甲状腺刺激ホルモン受容体及び IGF-1R がある（Boschi et al., 2005; Bahn, 2010; Smith, 2010）。両者はシグナル伝達複合体を形成し、物理的及び機能的に共役している（Smith and Hoa, 2004; Tsui et al., 2008; Kumar et al., 2012）。これらの分子の作用が活動性 TED の病態生理の基礎となる。テプロツムマブと構造が類似した抗 IGF-1R mAb によって IGF-1R の機能が阻害されると、TED 患者の眼窩線維芽細胞上でみられる自己抗体による特異的な病態生理学的反応が阻害される（Smith and Hoa, 2004; Pritchard et al., 2003; Hoa et al., 2012）。同様に、テプロツムマブによって線維細胞（TED の重要な病因である眼窩線維芽細胞サブタイプの前駆細胞）の活性化が阻害される（Chen et al., 2014; Chen et al., 2015）。これらのデータは、IGF-1R が活動性 TED の病態生理で主な役割を果たしており、IGF-1R を阻害することで活動性 TED の特徴である眼窩の炎症、細胞外マトリックスの過剰生成、及び組織の増殖を引き起こす免疫学的病因が阻害されることを示す。

テプロツムマブは新規の完全ヒト型 mAb であり、IGF-1R を特異的に阻害することで、TED の病因である眼窩線維芽細胞の自己免疫の活性化を阻害する。テプロツムマブを投与することによって TED に伴う炎症、眼球突出、及び複視が軽減され、外科的減圧術の必要性の減少及び QoL の向上などの、より長期的に良好な転帰に繋がる可能性がある。

本概要では、臨床開発プログラムを通して得られたデータに基づき、活動性 TED に対するテプロツムマブの有効性を示す。

2.7.3.1.3　テプロツムマブの臨床開発プログラムの概要

活動性 TED 患者に対するテプロツムマブの有効性及び安全性を評価する臨床開発プログラムには、以下の 4 試験が含まれた。

- HZNP-TEP-303 試験（OPTIC-J 試験）（評価資料）：国内第 3 相多施設共同試験。24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較試験）及び 24 週間のオープンラベル投与期間（二重遮蔽投与期間を完了した被験者のうち、Week 24 の眼球突出ノンレスポンダーを対象としたオープンラベル試験）から構成された。
- TED01RV 試験（参考資料）：海外第 2 相多施設共同試験。24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較試験）及び 48 週間の追跡調査期間から構成された。
- HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験）（参考資料）：海外第 3 相多施設共同試験。24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較試験）及び 48 週間の追跡調査期間から構成された。
- HZNP-TEP-302 試験（OPTIC-X 試験）（参考資料）：海外第 3 相多施設共同オープンラベル継続試験。OPTIC 試験で 24 週間の二重遮蔽投与期間を完了した被験者のうち、OPTIC 試験の Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであった被験者、及び Week 24 に眼球突出レスポンダーであったが OPTIC 試験の追跡調査期間中に再発して再投与の基準を満たした被験者を対象とした。24 週間のオープンラベル投与期間及び 24 週間の追跡調査期間から構成された。追跡調査期間は OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのみを対象とした。

活動性 TED に対するテプロツムマブの有効性を評価した試験の一覧を表 2.7.3-1 に示す。

本概要では、活動性 TED に対するテプロツムマブの有効性を評価するデータとして、OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間の結果を主に示す。また、テプロツムマブの有効性を支持するデータとして、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間の結果も示す。各試験のデザインを 2.7.3.1.3.1（OPTIC-J 試験）及び 2.7.3.1.3.2（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）に示す。各試験の結果及び結論を 2.7.3.2.1（OPTIC-J 試験）、2.7.3.2.2（TED01RV 試験）、及び 2.7.3.2.3（OPTIC 試験）に示す。OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、及び OPTIC 試験の結果の比較を部分集団別の結果を含めて 2.7.3.3 に示す。推奨用法・用量に関する臨床情報の解析を 2.7.3.4 に示す。TED01RV 試験及び OPTIC 試験で 48 週間の追跡調査期間に得られたデータに基づく効果の持続、薬耐性を 2.7.3.5 に示す。また、補助的データとして、OPTIC-X 試験のデザイン、結果、及び結論を 2.7.3.2.4 に示す。

テプロツムマブは慢性 TED に対する治療薬としても開発中である。本申請の適応症（活動性 TED）とは異なるが、参考データとして慢性 TED 患者を対象とした海外第 4 相試験である HZNP-TEP-403 試験（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、多施設共同試験）の概要を 2.7.3.2.5 に示す。

表 2.7.3-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの有効性を評価した試験

Trial Identifier, Category and Objective	Number of Trial Centers Locations	Trial Status	Trial Design Control Type	Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration	# of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled	Gender Race Mean Age (range)	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Primary and Secondary Endpoints
HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) (Evaluation) Efficacy and Safety	16 Japan	24-Week Double-masked Treatment Period: Completed 24-Week Open-label Treatment Period: Ongoing	24-Week Double-masked Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group 24-Week Open-label Treatment Period: open-label.	**24-Week Double-masked Treatment Period**				
				Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Teprotumumab 25/27 Placebo 25/27	M: 16 F: 38 A: 54 48.3 years (20 – 74)	Japanese, 20-80 years of age; clinical diagnosis of Active TED with CAS ≥3 for the most severe eye; proptosis ≥3-mm increase from the subject's baseline and/or proptosis ≥18 mm; <9 months from onset of TED; euthyroid or mild hypo- or hyperthyroidism (FT4 and FT3 levels <50% above or below the normal limits).	*Primary:* Proptosis responder rate at Week 24 *Secondary* (tested in a hierarchical stepwise fashion comparing teprotumumab vs. placebo): 1. Overall responder rate at Week 24 2. Percentage of patients with a CAS value of 0 or 1 at Week 24 in the study eye 3. Mean CFB in proptosis measurement in the study eye at Week 24 4. Binocular diplopia responder rate at Week 24 5. Complete binocular diplopia responder rate 6. Mean CFB in the GO-QoL overall score at Week 24 **7.** Mean CFB in the GO-QoL visual functioning and appearance subscale scores at Week 24
				24-Week Open-label Treatment Period				
				Teprotumumab Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Teprotumumab NA/26	NA	Completed 24-Week Treatment Period; proptosis non-responders at Week 24	-

表 2.7.3-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの有効性を評価した試験

Trial Identifier, Category and Objective	Number of Trial Centers Locations	Trial Status	Trial Design Control Type	Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration	# of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled	Gender Race Mean Age (range)	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Primary and Secondary Endpoints
TED01RV (Reference [overseas]) Efficacy and Safety	15 US and Europe	24-Week Treatment Period: Completed 48-Week Follow-up Period: Completed	24-Week Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group. 48-Week Follow-up Period: no additional treatment for TED during the first 3 months unless medically indicated.	**24-Week Double-masked Treatment Period**				
				Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Teprotumumab 42/42[a] Placebo 42/45[a]	M: 23 F: 64 W: 75 B: 8 A: 3 NH/PI: 1 52.9 years (20 – 77)	18-75 years of age; clinical diagnosis of Active TED with CAS ≥4 for most severe eye; <9 months from onset of TED; and euthyroid or mild hypo- or hyperthyroidism (FT4 and FT3 levels <50% above or below the normal limits).	*Primary:* Overall responder rate at Week 24 *Secondary* (tested in a hierarchical stepwise fashion comparing teprotumumab vs. placebo): 1. Mean change from Baseline to Week 24 in GO-QoL overall score 2. Mean change from Baseline to Week 24 in proptosis measurements in the study eye 3. Mean change from Baseline to Week 24 in CAS in the study eye 4. Mean change from Baseline to Week 24 in GO-QoL visual functioning subscale score 5. Mean change from Baseline to Week 24 in GO-QoL appearance subscale score
				48-Week Follow-up Period				
				No trial drug treatment.	Teprotumumab NA/37 Placebo NA/39	NA	Completed or discontinued 24-Week Treatment Period	1. Responder rate at Week 28 2. Proptosis responders at Week 28 3. Proptosis responders who relapsed from Week 24 to Week 72 4. Mean change from Baseline in CAS in the study eye 5. Mean change from Baseline in GO-QoL overall score, visual functioning subscale score and appearance subscale score 6. Mean change from Baseline in Clinical Measures of Severity

表 2.7.3-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの有効性を評価した試験

Trial Identifier, Category and Objective	Number of Trial Centers Locations	Trial Status	Trial Design Control Type	Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration	# of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled	Gender Race Mean Age (range)	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Primary and Secondary Endpoints
HZNP-TEP-301 (OPTIC) (Reference [overseas]) Efficacy and Safety	13 US and Europe	24-Week Treatment Period: Completed 48-Week Follow-up Period: Completed	24-Week Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group. 48-Week Follow-up Period: no additional treatment for TED. Proptosis non-responders at Week 24 or proptosis responders at Week 24 who relapse during the Follow-up Period were eligible for enrollment in an open-label extension trial (HZNP-TEP-302).	**24-Week Double-masked Treatment Period**				
				Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Teprotumumab 38/41 Placebo 38/42	M: 23 F: 60 W: 72 B: 6 A: 3 O: 2 50.2 years (20 – 79)	18-80 years of age; clinical diagnosis of Active TED with CAS ≥4 for most severe eye; <9 months from onset of TED; euthyroid or mild hypo- or hyperthyroidism (FT4 and FT3 levels <50% above or below the normal limits).	*Primary:* Proptosis responder rate at Week 24 *Secondary* (tested in a hierarchical stepwise fashion comparing teprotumumab vs. placebo): 1. Overall responder rate at Week 24 2. Percentage of subjects with a CAS value of 0 or 1 in the study eye at Week 24 3. Mean change from Baseline to Week 24 in proptosis measurement in the study eye 4. Diplopia responder rate at Week 24 5. Mean change from Baseline to Week 24 in GO-QoL overall score
				48-Week Follow-up Period				
				No trial drug treatment.	Teprotumumab NA/36 Placebo NA/4	NA	Proptosis responders at Week 24, as well as non-responders who chose not to enroll in HZNP-TEP-302	Time to relapse

表 2.7.3-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの有効性を評価した試験

Trial Identifier, Category and Objective	Number of Trial Centers Locations	Trial Status	Trial Design Control Type	Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration	# of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled	Gender Race Mean Age (range)	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Primary and Secondary Endpoints
HZNP-TEP-302 (OPTIC-X) (Reference [overseas]) Safety and Efficacy	13 US and Europe	24-Week Treatment Period: Completed 24-Week Follow-up Period (only for proptosis non-responders in OPTIC): Completed	24-Week Treatment Period: open-label 24-Week Follow-up Period: no additional treatment for TED.	**24-Week Treatment Period**				
				Teprotumumab Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Overall: NA/51 By treatment received in OPTIC: Teprotumumab NA/14 Placebo NA/37	M: 13 F: 38 W: 44 B: 2 A: 3 O: 2 50.6 years (21 – 80)	Completed 24-Week Treatment Period in OPTIC; proptosis non-responder[b] at Week 24 of OPTIC OR proptosis responder at Week 24 who relapsed during the Follow-up Period of OPTIC; euthyroid or mild hypo- or hyperthyroidism (FT4 and FT3 levels <50% above or below the normal limits) at most recent clinic visit.	*Primary:* Proptosis responder rate at Week 24 *Secondary*: 1. Percentage of subjects with a CAS value of 0 or 1 in the study eye at Week 24 2. Mean change from Baseline to Week 24 in proptosis measurement in the study eye 3. Diplopia responder rate at Week 24 4. Mean change from Baseline to Week 24 in GO-QoL overall score
				24-Week Follow-up Period				
				No trial drug treatment.	Overall: NA/40 By treatment received in OPTIC: Teprotumumab NA/4 Placebo NA/36	NA	Completed or discontinued 24-Week Treatment Period	1. Sustained proptosis response 2. Sustained CAS categorical response 3. Sustained overall response (≥2-mm reduction in proptosis AND a ≥2-point reduction in CAS from Baseline in the study eye, without deterioration [≥2-mm increase in proptosis or ≥2-point increase in CAS] in the fellow eye and no additional TED treatment received by the time of the visit)

表 2.7.3-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの有効性を評価した試験

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period, ［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period, ［5.3.5.1.1］TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period, ［5.3.5.1.2］OPTIC CSR for Treatment Period, ［5.3.5.1.2］OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period and ［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period

Abbreviations:　A = Asian; B = Black or African American; CAS = Clinical Activity Score; CFB = change from Baseline; F = female; FT3 = free triiodothyronine; FT4 = free thyroxine; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; NH/PI = Native Hawaiian or other Pacific Islander; O = other (subjects with more than 1 race indicated appear in the "other" category); Q3W = every 3 weeks; TED = thyroid eye disease; US = United States; W = White.

a) A total of 88 subjects were enrolled in the trial.　One subject who enrolled and was randomized but voluntarily withdrew prior to receiving trial drug is not included in either treatment group.　Another subject was randomized to placebo but received teprotumumab.

b) <2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye.

2.7.3.1.3.1　国内試験（OPTIC-J 試験）

第 3 相試験である OPTIC-J 試験は日本で実施され、24 週間の二重遮蔽投与期間及び 24 週間のオープンラベル投与期間で構成された。OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間は 2023 年 5 月に完了しており、オープンラベル投与期間は継続中である。二重遮蔽投与期間の有効性データを本概要に含めた。

二重遮蔽投与期間終了時（Week 24）の眼球突出レスポンダー及びオープンラベル投与期間に移行しないことを選択した眼球突出ノンレスポンダーは、治験薬を投与しない 30 日間の追跡調査期間に移行した。二重遮蔽投与期間終了時（Week 24）の眼球突出ノンレスポンダーを 24 週間のオープンラベル投与期間への組入れに適格とした。

24 週間の二重遮蔽投与期間のデザインは無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較であった。適格性基準を満たした被験者を、喫煙状況によって層別化してテプロツムマブ又はプラセボに 1：1 の比で無作為に割り付け、治験薬を 3 週間ごと（Q3W）に 8 回静脈内（IV）投与した［Day 1（ベースライン）、Week 3、Week 6、Week 9、Week 12、Week 15、Week 18、及び Week 21］。テプロツムマブの用量を、初回投与では 10 mg/kg、その後 7 回の投与では 20 mg/kg とした。Week 24 に二重遮蔽投与期間の最終来院を実施した。

OPTIC-J 試験では、凍結乾燥粉末として提供されたテプロツムマブを注射用水で 47.6 mg/mL 溶液に調製した。その後、投与前に 0.9%塩化ナトリウム溶液でさらに希釈した（1800 mg 未満の用量では総注入量 100 mL、1800 mg 以上の用量では総注入量 250 mL）。注入量を一定とするため、封入するテプロツムマブ溶液の体積の輸液を輸液バッグから除去した後に、テプロツムマブ溶液を輸液バッグに封入した。OPTIC-J 試験で用いた製剤は日本での市販予定製剤である。

OPTIC-J 試験の適格性基準は、日本人成人の活動性 TED 患者集団でのテプロツムマブの有効性評価を可能とする適格性基準であり、以下が含まれた。

- 日本人患者。
- 重症度が高い側の眼の Clinical Activity Score（CAS）（7 点尺度、3 点以上で活動性 TED と判断される）が 3 点以上であり、バセドウ病と診断された患者。
- 医師の推定に基づき 3 mm 以上の眼球突出の増加（TED 診断前との比較）又は 18 mm 以上の眼球突出を呈する患者。
- ベースライン時に活動性 TED の発症後 9 ヵ月以内の患者。
- 副腎皮質ステロイド（IV 又は経口投与、メチルプレドニゾロン又はその同等薬の累積投与量が 1 g 未満、4 週間の休薬期間）を除き、外科的療法又は薬物療法を受けていない患者。
- スクリーニング時に甲状腺機能が正常で基礎疾患がコントロールされている患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症［遊離サイロキシン（FT4）及び遊離トリヨードサイロニン（FT3）濃度の正常値からの逸脱が 50%未満］を有する患者。軽度の甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症は速やかに治療し、試験期間を通して正常な甲状腺機能が維持されるようあらゆる処置を施した。

- 糖尿病患者の場合、スクリーニング時に糖化ヘモグロビン（HbA1c）が 8.0%未満である患者。

OPTIC-J 試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3-50 及び表 2.7.3-51 に示す。

CAS に関する適格性基準は OPTIC-J 試験と海外第 3 相試験の OPTIC 試験で異なり、OPTIC-J 試験では CAS が 3 点以上、OPTIC 試験では CAS が 4 点以上である患者を適格とした。理由として、欧米と比べてアジアの TED 患者では炎症の徴候及び症状が軽度であることが報告されており（Torizuka et al., 1981）、CAS のスコアが低いと考えられること、日本、米国、及び欧州の治療ガイドラインで CAS が 3 点以上の場合を活動性 TED と定義していることが挙げられる。海外試験の事後解析の結果、CAS の全ての項目でテプロツムマブの有効性が示されたため、CAS に関する適格性基準の違いは有効性の評価に負の影響をもたらさないことが予測された。

また、TED の臨床症状の重症度が日本人患者では比較的低いことを考慮し、適切な患者を組み入れるために OPTIC-J 試験では眼球突出に関する適格性基準を含めた。

2.7.3.1.3.2　海外試験

第 2 相試験（TED01RV 試験）及び第 3 相試験（OPTIC 試験）はいずれも米国及び欧州で実施され、24 週間の二重遮蔽投与期間及び治験薬を投与しない 48 週間の追跡調査期間で構成された。いずれの試験も投与期間及び追跡調査期間は完了している。

OPTIC 試験で投与期間終了時（Week 24）に眼球突出ノンレスポンダーであった被験者及び追跡調査期間中に再発した被験者をオープンラベル継続試験（OPTIC-X 試験）への組入れに適格とした。OPTIC-X 試験の投与期間及び追跡調査期間は完了している。

TED01RV 試験及び OPTIC 試験の投与期間のデザイン、方法、及びテプロツムマブの用法・用量は OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間と同様であった。

海外試験では 2 種類の製剤を使用した。第 2 相試験（TED01RV 試験）では、凍結乾燥粉末として提供されたテプロツムマブを注射用水で 25 mg/mL 溶液に調製した。その後、OPTIC-J 試験と同様に希釈して輸液バッグに封入した。第 3 相試験（OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験）では、凍結乾燥粉末として提供されたテプロツムマブを注射用水で 47.6 mg/mL 溶液に調製した。その後、OPTIC-J 試験と同様に希釈して輸液バッグに封入した。第 3 相試験（OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験）で用いた製剤は米国での市販製剤と同一であり、OPTIC-J 試験で用いた製剤とも同一であった。

TED01RV 試験及び OPTIC 試験の適格性基準は類似していた。いずれも成人の活動性 TED 患者集団でのテプロツムマブの有効性評価を可能とする適格性基準であり、以下が含まれた。

- 重症度が高い側の眼の CAS（7 点尺度、3 点以上で活動性 TED と判断される）が 4 点以上であり、バセドウ病と診断された患者。
- ベースライン時に活動性 TED の発症後 9 ヵ月以内の患者。

- 副腎皮質ステロイド（TED01RV 試験では経口投与、OPTIC 試験では IV 又は経口投与、メチルプレドニゾロン又はその同等薬の累積投与量が 1 g 未満、休薬期間は TED01RV 試験で 6 週間、OPTIC 試験で 4 週間）を除き、外科的療法又は薬物療法を受けていない患者。
- スクリーニング時に甲状腺機能が正常で基礎疾患がコントロールされている患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症（FT4 及び FT3 濃度の正常値からの逸脱が 50%未満）を有する患者。軽度の甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症は速やかに治療し、試験期間を通して正常な甲状腺機能が維持されるようあらゆる処置を施した。
- 糖尿病患者の場合、十分にコントロールされ、安定している患者。

TED01RV 試験及び OPTIC 試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3-50 及び表 2.7.3-51 に示す。

OPTIC-X 試験のデザイン、結果、及び結論については 2.7.3.2.4 に示す。

2.7.3.1.4　有効性評価項目

OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、並びに TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析について、二重遮蔽投与期間の主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目を表 2.7.3-2 に示す。

第 3 相試験（OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験）の主要評価項目を Week 24 の眼球突出奏効率とした。眼球突出は TED の臨床症状の 1 つであり、米国、欧州、及び日本で 2 mm 以上の眼球突出が異常とみなされている（Rootman 2003）。眼球突出の 2 mm 以上の減少を達成することは臨床的に意味があるため、眼球突出奏効率の解析は臨床的に重要であると考えられる。

第 2 相試験（TED01RV 試験）の主要評価項目を Week 24 の全般的奏効率とした。なお、OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験では全般的奏効率を副次評価項目とした。

OPTIC-J 試験と OPTIC 試験の副次評価項目は、以下の点を除き同様であった。

- OPTIC-J 試験ではバセドウ病眼症の生活の質に関する質問票（GO-QoL）サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）を副次評価項目としたが、OPTIC 試験では探索的評価項目とした。
- OPTIC-J 試験では副次評価項目として両眼複視奏効率及び両眼複視完全奏効率を評価したが、OPTIC 試験では複視奏効率のみを評価した。

OPTIC-J 試験と OPTIC 試験の探索的評価項目は、以下の点を除き同様であった。

- OPTIC-J 試験でのみ、EuroQol – 5-dimension descriptive system, 5 level（EQ-5D-5L）及び EuroQol visual analog scale（EQ-5D VAS）のベースラインからの平均変化量、下直筋、内直筋、上直筋、及び外直筋の筋量及び炎症、並びに眼窩脂肪量のベースラインからの平均変化量、眼窩脂肪の炎症のベースラインからのグレード変化を評価した。
- OPTIC 試験でのみ眼球突出のベースラインからの平均変化率を評価した。

奏効率に関する有効性評価項目の定義を以下に示す。

有効性評価項目	定義	備考
眼球突出奏効率	Week 24 にベースラインと比べて眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少し、かつ僚眼で悪化（2 mm 以上の増加）が認められなかった被験者の割合	• OPTIC-J 試験の主要評価項目 • OPTIC 試験の主要評価項目 • TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析の主要評価項目
全般的奏効率	Week 24 にベースラインと比べて試験眼で CAS の 2 点以上の減少かつ眼球突出の 2 mm 以上の減少が認められ、僚眼で悪化（CAS の 2 点以上の増加又は眼球突出の 2 mm 以上の増加）が認められなかった被験者の割合	• TED01RV 試験の主要評価項目 • OPTIC-J 試験の副次評価項目 • OPTIC 試験の副次評価項目 • TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析の副次評価項目
CAS 奏効率	Week 24 に試験眼で CAS が 0 点又は 1 点であった被験者の割合	• OPTIC-J 試験の副次評価項目 • OPTIC 試験の副次評価項目 • TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析の副次評価項目
両眼複視奏効率	ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、Week 24 に 1 グレード以上減少した被験者の割合	• OPTIC-J 試験の副次評価項目
両眼複視完全奏効率	ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、Week 24 にグレード 0 に減少した被験者の割合	• OPTIC-J 試験の副次評価項目
複視奏効率	ベースラインに試験眼で複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、Week 24 に試験眼で 1 グレード以上減少し、かつ僚眼で悪化（1 グレード以上の増加）が認められなかった被験者の割合	• OPTIC 試験の副次評価項目 • TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析の副次評価項目

表 2.7.3-2　二重遮蔽投与期間：主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目
（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析）

Efficacy Endpoint	Phase 3 OPTIC-J	Phase 2 TED01RV	Phase 3 OPTIC	Combined Analyses (TED01RV and OPTIC)
Primary	Proptosis responder rate at Week 24	Overall responder rate at Week 24	Proptosis responder rate at Week 24	Proptosis responder rate at Week 24
Secondary (analyzed in a hierarchical order in individual trials OPTIC-J, TED01RV and OPTIC)	1. Overall responder rate at Week 24 2. Percentage of patients with a CAS value of 0 or 1 at Week 24 in the study eye 3. Mean CFB in proptosis measurement in the study eye at Week 24 4. Binocular diplopia responder rate at Week 24 5. Complete binocular diplopia responder rate 6. Mean CFB in the GO-QoL overall score at Week 24 7. Mean CFB in the GO-QoL visual functioning and appearance subscale scores at Week 24	1. Mean CFB to Week 24 in GO-QoL overall score 2. Mean CFB to Week 24 in proptosis measurements in the study eye 3. Mean CFB to Week 24 in CAS in the study eye 4. Mean CFB to Week 24 in GO-QoL visual functioning subscale score 5. Mean CFB to Week 24 in GO-QoL appearance subscale score	1. Overall responder rate at Week 24 2. Percentage of subjects with a CAS value of 0 or 1 (no or minimal inflammatory symptoms) in the study eye at Week 24 3. Mean CFB to Week 24 in proptosis measurement in the study eye 4. Diplopia responder rate at Week 24 5. Mean CFB to Week 24 in the GO-QoL overall score	1. Overall responder rate at Week 24 2. Percentage of subjects with a CAS value of 0 or 1 (no or minimal inflammatory symptoms) in the study eye at Week 24 3. Mean CFB to Week 24 in proptosis measurement in the study eye 4. Diplopia responder rate at Week 24 5. Mean CFB to Week 24 in the GO-QoL overall score 6. Mean CFB to Week 24 in the GO-QoL visual functioning subscale score 7. Mean CFB to Week 24 in the GO-QoL appearance subscale score

表 2.7.3-2　二重遮蔽投与期間：主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目
（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析）

Efficacy Endpoint	Phase 3 OPTIC-J	Phase 2 TED01RV	Phase 3 OPTIC	Combined Analyses (TED01RV and OPTIC)
Exploratory	• Clinical Measures of Severity individual response status frequencies and percentage of responders for each component of clinical severity from Baseline at Week 24 • Mean CFB in the CAS total score at Week 24 • Overall responder rate at Week 24 stratified by the level of response (high responders, responders, low responders and non-responders) • Mean CFB on the motility component of the Clinical Measures of Severity at Week 24 • Mean CFB in the EQ-5D-5L questionnaire index value at Week 24 • Mean CFB in the EQ-5D VAS at Week 24 • Mean CFB in muscle volume for the inferior rectus, medial rectus, superior rectus, lateral rectus and in orbital fat volume as determined by MRI at Week 24 • Mean CFB in muscle inflammation in the inferior rectus, medial rectus, superior rectus and lateral rectus as determined by MRI at Week 24 • Shift from Baseline in the orbital fat inflammation grading as determined by MRI at Week 24	• Clinical Measures of Severity: individual response status frequencies on each indicator of clinical severity at each visit • Motility scores: individual time point evaluations and mean CFB at each visit in induction, adduction, supraduction and infraduction • Time to first response for subjects who were primary endpoint responders	• Clinical Measures of Severity individual response status frequencies and percentage of responders for each component of clinical severity from Baseline to Week 24 • Mean CFB to Week 24 in the CAS • Overall responder rate at Week 24 stratified by the level of response (high responders, responders, low responders and non-responders) • Mean CFB to Week 24 in the GO-QoL visual functioning and appearance subscale scores • Mean CFB to Week 24 on the motility component of the Clinical Measures of Severity • Mean percent CFB to Week 24 in proptosis measurement	• Clinical Measures of Severity individual response status frequencies and percentage of responders for each component of clinical severity from Baseline to Week 24 • Mean CFB to Week 24 in the CAS • Overall responder rate at Week 24 stratified by the level of response (high responders, responders, low responders and non-responders) • Mean CFB to Week 24 on the motility component of the Clinical Measures of Severity • Mean percent CFB to Week 24 in proptosis measurement

表 2.7.3-2　二重遮蔽投与期間：主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目
（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析）

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period, ［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period, ［5.3.5.1.2］OPTIC CSR for Treatment Period and ［5.3.5.3.1］ISE Statistical Analysis Plan
Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; CFB = change from Baseline; EQ-5D-5L = EuroQol – 5-dimension descriptive system, 5 level; EQ-5D VAS = EuroQol visual analog scale; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; MRI = magnetic resonance image.

OPTIC-J 試験では、ベースライン来院で眼球突出の重症度が高いと判断された側の眼を「試験眼」とした。TED01RV 試験及び OPTIC 試験では、ベースライン来院で重症度が高いと判断された側の眼を「試験眼」とし、眼球突出及び CAS のそれぞれで判定した試験眼が異なる場合、眼球突出の重症度が高い側の眼を試験眼とした。各評価時点で眼科検査に基づく有効性を両眼で評価したが、主要評価項目及び副次評価項目の主要解析には試験眼を用いた。

主要評価項目及び副次評価項目（眼球突出、CAS、複視、GO-QoL）は、明確に定義された確立された評価項目である。眼球突出はヘルテル眼球突出計を用いて評価した。OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験で測定の一貫性を確保するため、治験依頼者がヘルテル眼球突出計を提供した。やむを得ない場合を除き、試験期間中は同じヘルテル眼球突出計を用いて同じ評価者が評価した。また、外眼角間距離を一定として測定した。その他の測定項目（CAS、眼球運動を含む Clinical Measures of Severity など）も、やむを得ない場合を除き、試験期間中は同じ評価者が評価した。OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験で治験実施医療機関の間でデータ収集の一貫性を確保するため、全ての治験責任医師に対してトレーニングを実施し、Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach‑Questions and Answers の「Clinical Manifestations（臨床症状）」の章（Dickinson 2010; Dickinson 2017）の写しを提供した。

健康に関する患者報告アウトカムによって、従来の臨床指標では評価できないベネフィットを定量化することができる。GO-QoL は疾患特異的な質問票であり、視機能（複視、視力低下）に関するサブスケール及び社会心理面（顔貌の変化）に関するサブスケールの 2 つのサブスケールで構成される。GO-QoL スコアは 0（顕著な制約）～100（制約なし）のスケールに変換して示される。いずれのサブスケールも高い信頼性及び表面的妥当性が確認されている。また、他の指標との相関から構成概念妥当性が裏付けられている（[5.3.5.3.3] EVA-23936-01; Terwee et al., 1998）。GO-QoL は活動性 TED の試験で広く用いられている。

OPTIC-J 試験では、探索的評価項目として EQ-5D-5L 質問票を用いて健康関連の生活の質（HRQoL）を評価した（Herdman et al., 2011; van Reenen et al., 2015）。EQ-5D-5L 質問票では、健康に関する 5 領域（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）を 5 段階リッカート尺度で評価する。EQ-5D-5L 質問票は日本人集団で妥当性が検証されており、厚生労働省中央社会保険医療協議会（中医協）の医療技術評価で HRQoL の指標として用いられている唯一の指標である。

解析対象集団、有効性評価項目、及び統計手法は統計解析計画書に規定され、データベースロック及び開鍵前に最終化された。第 1 種の過誤を制御するため、主要評価項目及び副次評価項目を階層的手順で逐次検定し、テプロツムマブ群とプラセボ群を比較した。主要評価項目で統計学的有意差が示された場合にのみ（有意水準 0.05）、副次評価項目を事前に規定した順序で同じ有意水準で逐次検定した（表 2.7.3-2）。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国内第 3 相試験：HZNP-TEP-303 試験（OPTIC-J 試験）

54 例がプラセボ（27 例）又はテプロツムマブ（27 例）に無作為に割り付けられた。OPTIC-J 試験の治験実施計画書で定義された intent-to-treat（ITT）集団には、いずれかの治験薬に無作為に割り付けられた全ての被験者が含まれ、有効性の解析で主に用いられた。無作為化された全被験者（プラセボ群 27 例、テプロツムマブ群 27 例）が ITT 集団に含まれた。

OPTIC-J 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 2.7.3-3 に示す。第 1 種の過誤を制御するため、群間差を表 2.7.3-1 に示した順序で逐次検定した。主要評価項目（Week 24 の眼球突出奏効率）及び最初の 3 つの副次評価項目（Week 24 の全般的奏効率、CAS 奏効率、及び眼球突出のベースラインからの変化量）に、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。両眼複視奏効率には投与群間で統計学的有意差は認められなかったが、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きな改善が認められた。統計学的有意性には言及できないが、以降の検定順序の副次評価項目［両眼複視完全奏効率、GO-QoL（総合スコア）、GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア)］には、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きな改善が認められた（名目上の $p<0.05$）。

表 2.7.3-3 主要評価項目及び副次評価項目の結果（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

Primary Endpoint	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)	Difference (SE)	95% CI	p-value
Proptosis responder rate at Week 24[a, b]					
n (%)	3 (11.1)	24 (88.9)	77.78 (8.697)	60.7, 94.8	<0.0001
Secondary Endpoints					
Overall responder rate at Week 24[a, c]					
n (%)	1 (3.7)	21 (77.8)	74.07 (8.780)	56.9, 91.3	<0.0001
CAS categorical responder rate at Week 24[a, d]					
n (%)	6 (22.2)	16 (59.3)	37.04 (12.520)	12.5, 61.6	0.0031
Mean change from Baseline in proptosis (mm) at Week 24[e]					
LS mean (SE)	-0.37 (0.303)	-2.36 (0.302)	-1.99 (0.380)	-2.75, -1.22	<0.0001
Binocular diplopia responder rate at Week 24[a, f]					
n/N (%)	9/20 (45.0)	14/22 (63.6)	16.82 (14.407)	-11.4, 45.1	0.2430
Complete binocular diplopia response at Week 24[a, g]					
n/N (%)	4/20 (20.0)	11/22 (50.0)	29.09 (14.374)	0.9, 57.3	0.0430
Mean change from Baseline in GO-QoL overall transformed score at Week 24[e]					
LS mean (SE)	6.39 (3.351)	17.39 (3.355)	11.01 (4.155)	2.65, 19.36	0.0109
Mean change from Baseline in GO-QoL visual functioning subscale transformed score at Week 24[e]					
LS mean (SE)	4.39 (3.968)	16.22 (3.959)	11.83 (4.981)	1.82, 21.83	0.0215
Mean change from Baseline in GO-QoL appearance subscale transformed score at Week 24[e]					
LS mean (SE)	8.69 (3.925)	19.35 (3.931)	10.66 (4.787)	1.04, 20.28	0.0306

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Tables 14.2.1.1, 14.2.2.1, 14.2.3.1, 14.2.4.1, 14.2.5.1, 14.2.6.1, 14.2.7.1 and 14.2.7.2

Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.

a) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).
b) The proptosis responder rate is defined as the percentage of subjects with a >=2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration (>=2 mm increase) of proptosis in the fellow eye at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".
c) The overall responder rate defined as the percentage of patients with >= 2-point reduction in CAS AND >= 2 mm reduction in proptosis measurement from Baseline in the study eye, provided there is no corresponding deterioration (>= 2-point/mm increase in CAS or >= 2 mm increase in proptosis in the fellow eye) at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".
d) CAS categorical responder is defined as a reduction to a CAS of 0 or 1 at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".
e) The LS means, SE, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline value as the dependent variable and the following covariates: baseline value, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline value interactions. A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.
f) The binocular diplopia responder is defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 who have a reduction of >=1 grade at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".
g) The complete binocular diplopia responder is defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 and a score of 0 at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".

以上より、活動性 TED を有する日本人患者にテプロツムマブを投与したときに、眼球突出の著明な減少並びに CAS、複視、及び QoL 全般の大きな改善が認められ、テプロツムマブの高い有効性が示された。

2.7.3.2.2　海外第 2 相試験：TED01RV 試験

88 例がプラセボ（45 例）又はテプロツムマブ（43 例）に無作為に割り付けられた。TED01RV 試験の治験実施計画書で定義された ITT 集団には、いずれかの治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者が含まれ、有効性の解析で主に用いられた。テプロツムマブ群の 1 例は治験薬を投与されなかったため、プラセボ群 45 例及びテプロツムマブ群 42 例が ITT 集団に含まれた。

TED01RV 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 2.7.3-4 に示す。主要評価項目の全般的奏効率は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意に高かった。第 1 種の過誤を制御するため、副次評価項目の群間差を階層的手順で逐次検定した。その結果、GO-QoL（総合スコア）、眼球突出、CAS、及び GO-QoL（視機能に関するスコア）に、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意な改善がみられた。GO-QoL（社会心理面に関するスコア）にもプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きな改善がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.3-4　主要評価項目及び副次評価項目の結果（TED01RV 試験、ITT 集団）

Primary Endpoint[a]	Placebo (N=45)	Teprotumumab (N=42)	Odds Ratio	95% CI	p-value
Overall responder rate at Week 24[b]					
n (%)	9 (20.0)	29 (69.0)	8.86	3.293, 23.825	<0.001
Secondary Endpoints[c]			Difference	95% CI	p-value
Mean change from Baseline in GO-QoL overall score through Week 24					
LS mean (SE)	6.42 (2.242)	17.28 (2.410)	10.86 (3.207)	4.483, 17.241	0.001
Mean change from Baseline in proptosis (mm) through Week 24					
LS mean (SE)	-0.15 (0.188)	-2.46 (0.200)	-2.31 (0.269)	-2.843, -1.772	<0.001
Mean change from Baseline in CAS (points) through Week 24					
LS mean (SE)	-1.85 (0.172)	-3.43 (0.181)	-1.59 (0.245)	-2.073, -1.098	<0.001
Mean change from Baseline in GO-QoL visual functioning through Week 24					
LS mean (SE)	6.80 (2.656)	21.10 (2.900)	14.30 (3.841)	6.663, 21.941	<0.001
Mean change from Baseline in GO-QoL appearance through Week 24					
LS mean (SE)	6.60 (2.656)	12.92 (2.836)	6.32 (3.810)	-1.255, 13.901	0.101

Source:　［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period Tables 14.2.1.1, 14.2.5.1T, 14.2.7.3.1, 14.2.8.3.1, 14.2.5.2T and 14.2.5.3T
Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; SE = standard error.

a) Odds ratio (teprotumumab - placebo), 95% CI and p-value were from a logistic regression with treatment and tobacco use status (non-user vs. user) as covariates.
b) Overall responders (subjects with a ≥2 mm reduction in proptosis AND a ≥2 point reduction in CAS from Baseline in the study eye, without deterioration [≥2 mm increase in proptosis or ≥2 point increase in CAS] in the fellow eye at Week 24); subjects missing the Week 24 evaluation were considered non-responders.
c) Results from a mixed model repeated-measures analysis with an unstructured covariance matrix using treatment, tobacco use, Baseline value, visit, treatment-by-visit and visit-by-Baseline value interaction as fixed effects.

以上より、活動性 TED 患者に 24 週間テプロツムマブを投与したときに、プラセボ投与と比べて眼球突出及び CAS の減少並びに GO-QoL スコアの改善が認められ、テプロツムマブの臨床的有効性が示された。

2.7.3.2.3 海外第 3 相試験：HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験）

83 例がプラセボ（42 例）又はテプロツムマブ（41 例）に無作為に割り付けられた。OPTIC 試験の治験実施計画書で定義された ITT 集団には、いずれかの治験薬に無作為に割り付けられた全ての被験者が含まれ、有効性の解析で主に用いられた。プラセボ群 42 例及びテプロツムマブ群 41 例が ITT 集団に含まれた。

OPTIC 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 2.7.3-5 に示す。主要評価項目の眼球突出奏効率は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意に高かった。第 1 種の過誤を制御するため、副次評価項目の群間差を階層的手順で逐次検定した。その結果、全ての副次評価項目［全般的奏効率、CAS 奏効率、眼球突出のベースラインからの変化量、複視奏効率、及び GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量］で、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意な改善がみられた（p≤0.001）。

表 2.7.3-5 主要評価項目及び副次評価項目の結果（OPTIC 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=42)	Teprotumumab (N=41)	Difference (SE)	95% CI	p-value
Primary Endpoint:					
Proptosis responder rate at Week 24[a, b]					
n (%)	4 (9.5)	34 (82.9)	73.45 (7.43)	58.89, 88.01	<0.001
Secondary Endpoints:					
Overall responder rate at Week 24[a, b]					
n (%)	3 (7.1)	32 (78.0)	70.82 (7.62)	55.89, 85.75	<0.001
CAS responder rate at Week 24[a, b]					
n (%)	9 (21.4)	24 (58.5)	36.03 (9.51)	17.39, 54.67	<0.001
Mean change from Baseline in proptosis (mm) through Week 24[c]					
LS mean (SE)	-0.54 (0.192)	-2.82 (0.191)	-2.28 (0.244)	-2.77, -1.80	<0.001
Diplopia responder rate at Week 24[a, b, d]					
n/N (%)	8/28 (28.6)	19/28 (67.9)	39.29 (12.11)	15.55, 63.02	0.001
Mean change from Baseline in GO-QoL overall score through Week 24[c]					
LS mean (SE)	4.43 (2.102)	13.79 (2.074)	9.36 (2.651)	4.08, 14.64	<0.001

Source: ［5.3.5.1.2］OPTIC CSR for Treatment Period Tables 14.2.1.1.1, 14.2.2.1.1, 14.2.3.1.1, 14.2.4.1.1, 14.2.5.1.1 and 14.2.6.1

Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.

a) Stratified difference is a weighted average of the difference within each stratum. Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights. Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE. Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

b) Responder definitions: proptosis (subjects with a ≥2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration [≥2 mm increase] of proptosis in the fellow eye at Week 24); overall (subjects with a ≥2 mm reduction in proptosis AND a ≥2 point reduction in CAS from Baseline in the study eye, without deterioration [≥2 mm increase in proptosis or ≥2 point increase in CAS] in the fellow eye at Week 24); CAS (subjects with a reduction to a CAS of 0 or 1 [no or minimal inflammation] as a categorical response variable at Week 24); diplopia (subjects with Baseline diplopia grade >0 in the study eye who have a reduction of ≥1 grade with no corresponding deterioration [≥1 grade worsening] in the fellow eye at Week 24). Subjects missing the Week 24 evaluation were considered non-responders.

c) Results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: Baseline value, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

d) Denominator is number subjects who had diplopia at Baseline.

以上より、活動性 TED 患者にテプロツムマブを投与したときに、眼球突出の著明な減少並びに CAS、複視、及び QoL 全般の大きな改善が認められ、高い有効性が示された。

2.7.3.2.4　海外第 3 相試験：HZNP-TEP-302 試験（OPTIC-X 試験）

OPTIC-X 試験は、OPTIC 試験で 24 週間の投与期間を完了した被験者のうち、OPTIC 試験の Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであった被験者、又は Week 24 に眼球突出レスポンダーであったが OPTIC 試験の追跡調査期間中に再発して再投与の基準を満たした被験者を対象に、テプロツムマブの安全性及び有効性を評価することを目的とした多施設共同、オープンラベル継続試験であり、米国及び欧州で実施された。OPTIC-X 試験を通して、OPTIC 試験で投与された治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）の遮蔽化が維持された。OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーに対しては、OPTIC-X 試験の投与期間の後に 24 週間の追跡調査期間を設けた。OPTIC 試験での再発被験者に対しては、OPTIC-X 試験の投与期間の後に追跡調査期間を設けなかった。

OPTIC-X 試験には 51 例が組み入れられた。内訳は、OPTIC 試験でプラセボを投与されていた被験者（以下、「初回治療の被験者」と記す）が 37 例、テプロツムマブを投与されていた被験者（以下、「2 回目治療の被験者」と記す）が 14 例であった。初回治療の被験者 37 例のうち、36 例が OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーであり、1 例が再発被験者であった。2 回目治療の被験者 14 例のうち、5 例が OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーであり、9 例が再発被験者であった。

OPTIC-X 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 2.7.3-6 に示す。

表 2.7.3-6 主要評価項目及び副次評価項目（OPTIC-X 試験、ITT 集団）

Endpoint	OPTIC Data	OPTIC-X Data	
	Teprotumumab (N=41)	First-course (OPTIC Placebo) (N=37)	Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14)
Primary: Proptosis responder rate at Week 24[a], n (%)	34/41 (82.9)	33/37 (89.2)	7/13 (53.8)
Secondary:			
CAS categorical responder rate at Week 24[b], n (%)	24/41 (58.5)	21/32 (65.6)	4/11 (36.4)
Mean change from Study Baseline in proptosis (mm) at Week 24 (SD)	N=40 -3.24 (1.617)	N=36 -3.47 (1.732)	N=11 -1.77 (1.126)
Diplopia categorical responder rate at Week 24[c], n/N (%)	19/28 (67.9)	14/23 (60.9)	3/4 (75.0)
Mean change from Study Baseline in GO-QoL transformed overall score at Week 24, mean (SD)	N=40 18.33 (20.016)	N=36 13.39 (17.890)	N=11 14.73 (11.777)

Source: ［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-5

Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; COVID-19 = coronavirus disease 2019; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation.

Note: For responder rates, per the statistical analysis plan, subjects missing Week 24 values were considered non-responders, aside from those with missing data related to the COVID-19 pandemic. One second-course subject was excluded from all Week 24 summaries due to COVID-19 (visit delayed).

a) Proptosis responders were defined as subjects with a ≥2-mm reduction from Study Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration (≥2-mm increase) of proptosis in the fellow eye at Week 24. Denominators are the number of subjects in the ITT Population with data at Week 24.

b) CAS responders were defined as subjects with a reduction to a CAS of 0 or 1 (no or minimal inflammatory symptoms) as a categorical response variable at Week 24. The denominators in OPTIC-X are the numbers of subjects with CAS >1 at Study Baseline with non-missing or imputed evaluations at Week 24.

c) Diplopia responders were defined as subjects with 1 grade or greater reduction in diplopia in the study eye without worsening by at least 1 grade in the fellow eye at Week 24. Denominators are the number of subjects with diplopia at Baseline (OPTIC or OPTIC-X, as applicable) with non-missing or imputed evaluation at Week 24.

初回治療の被験者：

TED の罹病期間が 1 年以上の場合、薬物治療で効果がみられないことが文献で報告されている（Kendall-Taylor et al., 1988; Bartalena et al., 1983）。OPTIC-X 試験の初回治療の被験者［テプロツムマブ初回投与時の TED の罹病期間（最大値）が 16 ヵ月］でテプロツムマブの有効性が示され、OPTIC 試験のテプロツムマブ群［テプロツムマブの初回投与時の TED の罹病期間（最大値）が 10 ヵ月］と同様の有効性が認められた。

OPTIC-X 試験で初回治療の被験者 37 例にテプロツムマブを投与したときに、眼球突出、CAS、複視、及び GO-QoL に臨床的に意味のある改善が認められ、OPTIC 試験のテプロツムマブ群と同様の結果であった。初回治療の被験者で、主要評価項目及び副次評価項目のいずれでもベースライン後の最初の評価時点（Week 6）からテプロツムマブの有効性が認められ、Week 18 にかけてさらに改善し、その後も改善が持続した。

初回治療の被験者の結果を以下に示す。

- テプロツムマブ初回投与時の TED の罹病期間［平均値（範囲）］が OPTIC 試験のテプロツムマブ群［6.2（1～10）ヵ月］と比べて OPTIC-X 試験の初回治療の被験者［12.3（7～16）ヵ月］で長かったにもかかわらず、OPTIC-X 試験の初回治療の被験者で OPTIC-X ベースライン（OPTIC-X 試験でのテプロツムマブ初回投与前の最後の測定値）に対する Week 24 の眼球

突出奏効率は 89.2%であり、OPTIC 試験のテプロツムマブ群の眼球突出奏効率（82.9%）と同程度であった。

- ベースライン後の最初の評価時点（Week 6）から大部分の被験者で眼球突出の改善が認められ、眼球突出奏効が得られるまでの期間の中央値は 45.0 日であった。
- 被験者数は少なかったものの、喫煙者及び非喫煙者、全ての部分集団（地域、年齢、及び性別）、並びに試験眼及び僚眼で眼球突出に対するテプロツムマブの有効性が確認された。
- 副次評価項目［Week 24 の CAS 奏効率、複視奏効率、眼球突出の OPTIC-X ベースラインからの変化量、及び GO-QoL（総合スコア）の OPTIC-X ベースラインからの変化量］に臨床的に意味のある改善が認められ、OPTIC 試験のテプロツムマブ群と同様の結果が得られた。ベースライン後の最初の評価時点から改善が認められた。
- テプロツムマブ最終投与の 4 週間後も眼球突出、CAS、及び複視の改善が持続しており、急激な反跳作用はみられなかった。また、Week 24 のレスポンダーの大部分で、追跡調査期間中も眼球突出、CAS、及び複視に対する有効性が持続し、OPTIC 試験（追跡調査期間）のテプロツムマブ群と同様の結果が得られた。

2 回目治療の被験者：

2 回目治療の被験者では、被験者数が少なかったものの、眼球突出ノンレスポンダー又は再発被験者でテプロツムマブ追加投与の有効性が認められる可能性が示された。

2 回目治療の被験者の結果を以下に示す。

- 眼球突出の結果から、テプロツムマブ追加投与の有効性が示された。
- OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダー5 例のうち 2 例（40.0%）が、OPTIC-X 試験の Week 24 に OPTIC-X ベースラインに対する眼球突出レスポンダーとなった。
- OPTIC 試験の再発被験者 9 例のうち、OPTIC-X 試験の Week 24 に解析に含まれた 8 例中 5 例（62.5%）が OPTIC-X ベースラインに対する眼球突出レスポンダーとなった。なお、coronavirus disease 2019（COVID-19）流行によって Week 24 の来院が約 10 週間遅延したため Week 24 に解析から除外された 1 例について、遅延した Week 24 の評価結果は眼球突出レスポンダーであった。
- Week 24 の GO-QoL（総合スコア）に、OPTIC-X ベースラインからの臨床的に意味のある改善が認められた。
- 2 回目治療の被験者数が少なかったため、部分集団別の有効性に関する結論は得られなかった。

以上より、海外第 2 相試験及び第 3 相試験と比べて TED の罹病期間が長い被験者が組み入れられた OPTIC-X 試験でテプロツムマブの有効性が示された。OPTIC-X 試験の適格被験者の大部分は、OPTIC 試験のプラセボ群のノンレスポンダーであった。テプロツムマブ初回投与時までの TED の罹病期間（平均値）はこれらの被験者で 12 ヵ月であり、OPTIC 試験の被験者（6 ヵ月）と比べて 6 ヵ月長かったにもかかわらず、両者で同様の有効性が認められた。したがって、TED の罹病期間が長い被験者でもテプロツムマブの有効性が認められることが示唆された。また、被験者数は少なかったものの、6 ヵ月間テプロツムマブを投与した後に眼球突出ノンレスポン

ダーであった被験者、又は投与終了後の追跡調査期間に再発した被験者で、テプロツムマブ追加投与の有効性が認められる可能性が示された。OPTIC-X 試験の結果から、テプロツムマブの追加投与が眼球突出ノンレスポンダーであった患者又は再発した患者に対する治療選択肢となり得ると考えられた。

2.7.3.2.5　慢性 TED 患者を対象とした海外第 4 相試験：HZNP-TEP-403 試験

HZNP-TEP-403 試験は無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験であり、米国で実施された。適格性基準には以下が含まれた。

- スクリーニング時に 18 歳以上の患者。
- スクリーニング時に TED の罹病期間が 2 年以上 10 年未満であり、病状が安定している慢性 TED（CAS が 1 点以下）と診断された患者。
- 甲状腺機能が正常である患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症を有する患者。

HZNP-TEP-403 試験は 24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較試験）及び 24 週間のオープンラベル投与期間で構成された。適格性基準を満たした被験者を、Day 1 にテプロツムマブ又はプラセボに 2：1 の比で無作為に割り付け、二重遮蔽投与期間に治験薬を Q3W で 8 回 IV 投与した。テプロツムマブの用量を、初回投与では 10 mg/kg、その後 7 回の投与では 20 mg/kg とした。二重遮蔽投与期間終了時（Week 24）の眼球突出ノンレスポンダー（試験眼で眼球突出の減少が 2 mm 未満）をオープンラベル投与期間への組入れに適格とした。オープンラベル投与期間ではテプロツムマブを Q3W で 8 回投与し、用量を初回投与では 10 mg/kg、その後 7 回の投与では 20 mg/kg とした。二重遮蔽投与期間は完了しており、オープンラベル投与期間は継続中である。

62 例がプラセボ（20 例）又はテプロツムマブ（42 例）に無作為に割り付けられ、ITT 集団に含まれた。主要評価項目及びその他の評価項目の結果を表 2.7.3-7 に示す。第 1 種の過誤を制御するため、主要評価項目及びその他の評価項目を階層的手順で逐次検定し、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意な改善が示された場合にのみ、次の評価項目を検定した（有意水準 0.05）。主要評価項目（Week 24 の試験眼での眼球突出のベースラインからの変化量）及び最初のその他の評価項目（Week 24 の眼球突出奏効率）に、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意な改善が認められた。Week 24 の GO-QoL サブスケールスコアのベースラインからの変化量では、GO-QoL（視機能に関するスコア）には投与群間に統計学的有意差が認められたが、GO-QoL（社会心理面に関するスコア）には統計学的有意差は認められなかったため、以降の検定順序の評価項目では統計学的有意性には言及できなかった。統計学的有意差は認められなかったものの、いずれの GO-QoL サブスケールスコアのベースラインからの変化量にもテプロツムマブ群で臨床的に意味のある改善（ベースラインから 6 以上の増加）が認められた。ベースラインに複視を有していた被験者が少なかったため、複視に関する評価項目での群間差の検出力は不十分であったが、テプロツムマブ群で複視の改善傾向が認められた。

表 2.7.3-7 主要評価項目及びその他の評価項目の結果（HZNP-TEP-403 試験、ITT 集団）

Endpoint	Teprotumumab (N=42)	Placebo (N=20)	p-value
Primary: change from Baseline in proptosis at Week 24 in the study eye, LS mean (SE)	-2.41 (0.228)	-0.92 (0.323)	0.0004[a]
Other			
Proptosis responder rate at Week 24[b], n (%)	26 (61.9)	5 (25.0)	0.0134[c]
Change from Baseline in GO-QoL visual functioning subscale score at Week 24, LS mean (SE)	n=39 8.73 (1.661)	n=20 2.41 (2.329)	0.0318[a]
Change from Baseline in GO-QoL appearance subscale score at Week 24, LS mean (SE)	n=39 10.03 (3.592)	n=20 7.19 (5.069)	0.6494[a]
Treatment comparison for change from Baseline in diplopia as ordinal response categories[d]			
Odds ratio (teprotumumab vs. placebo)/95% CI	2.13/ (0.39, 11.60)		0.3815[e]
Binocular diplopia responder rate at Week 24[f], n (%)	n=14 6 (42.9)	n=4 2 (50.0)	> 0.9999[c]
Complete binocular diplopia responder rate at Week 24[g], n (%)	n=14 4 (28.6)	n=4 1 (25.0)	> 0.9999[c]

Source: ［5.3.5.4.1］HZNP-TEP-403 CSR for Double-masked Treatment Period Table 13

Abbreviations: CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; SE = standard error.

Note: For responder rates, a subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.

Note: Results shown are those for the study eye, if applicable.

a) P-value is from mixed effect repeated measurement analysis with an unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline value as the dependent variable and the following covariates: baseline value, treatment group, visit, visit by treatment and visit-by-Baseline value interactions. A change from Baseline value of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without post-Baseline values.

b) Proptosis responders were defined as subjects with a ≥2-mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration (≥2-mm increase) of proptosis in the fellow eye at Week 24.

c) P-value is from Fisher exact test.

d) Change from Baseline was categorized into 5 categories: significant worsening if change score was 2 or 3; worsening if change score was 1; no change if change score was 0; improvement if change score was -1; significant improvement if change score was -2 or -3. If the Week 24 assessment was not done, the latest assessment score available for that subject was carried forward to define the Week 24 diplopia score.

e) P-value is from a proportional odds model with treatment as the model effect.

f) Binocular diplopia responders were defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 who had a reduction of ≥1 grade at Week 24.

g) Complete binocular diplopia responders were defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 and a score of 0 at Week 24.

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照試験 3 試験（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、及び OPTIC 試験）の有効性データを示し、試験間での結果の一貫性を評価する。試験ごとのデータとともに、TED01RV 試験及び OPTIC 試験については両試験の併合データも示す。OPTIC-J 試験のデータは海外試験（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）のデータと併合していない。

本項に示す OPTIC-J 試験のデータの解析では、以下の 3 つの解析対象集団を定義した。

- ITT 集団：治験薬に無作為に割り付けられた全ての被験者。割り付けた治験薬に基づき解析した。全ての有効性の主要解析に ITT 集団を用いた。
- modified intent-to-treat（mITT）集団：ITT 集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の 1 時点以上で主要評価項目の結果が得られた全ての被験者。割り付けた治験薬に基づき解析した。主要評価項目の補助的解析に mITT 集団を用いることとしたが、全ての被験者が治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の 1 時点以上で主要評価項目の結果が得られたため、ITT 集団と mITT 集団は同一であり、mITT 集団を用いた補助的解析を実施しなかった。
- per protocol（PP）集団：mITT 集団のうち、二重遮蔽投与期間を完了し、データの信頼性を損ね得る治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった全ての被験者。該当する重大な逸脱は試験実施中に定期的な遮蔽下のレビュー（主要解析のための Week 24 データベースロック前に完了）で特定された。実際に投与した治験薬に基づき解析した。主要評価項目の補助的解析に PP 集団を用いた。

本項に示す TED01RV 試験、OPTIC 試験、並びに TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析では、以下の 3 つの解析対象集団を定義した。

- ITT 集団：治験薬に無作為に割り付けられた全ての被験者。割り付けた治験薬に基づき解析した。全ての有効性の解析に ITT 集団を用いた。
- mITT 集団：ITT 集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の 1 時点以上で主要評価項目の結果が得られた全ての被験者。割り付けた治験薬に基づき解析した。主要評価項目の感度分析に mITT 集団を用いた。
- PP 集団：mITT 集団のうち、治験薬投与を完了し、データの信頼性を損ね得る治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった全ての被験者。該当する重大な逸脱は試験ごとに各試験の規定を用いて特定された。実際に投与した治験薬に基づき解析した。主要評価項目の感度分析に PP 集団を用いた。

上記の解析対象集団は、OPTIC 試験で定義した解析対象集団と同一である。TED01RV 試験では、治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を ITT 集団に含めた。TED01RV 試験でテプロツムマブ群の 1 例に治験薬が投与されなかったため、2.7.3.2.2（個々の試験結果の要約）には本被験者を ITT 集団から除外した結果を示したが、本項（TED01RV 試験及び併合解析の結果）では本被験者も ITT 集団に含めた結果を示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 有効性の主な解析対象集団

2.7.3.3.1.1.1 OPTIC-J 試験

合計 54 例（プラセボ群 27 例、テプロツムマブ群 27 例）が OPTIC-J 試験に組み入れられた。組み入れられた被験者全例が ITT 集団及び mITT 集団に含まれた（表 2.7.3-8）。

PP 集団から除外された治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた被験者一覧を［5.3.5.1.3］OPTIC-J Clinical Study Report (CSR) for Double-masked Treatment Period Listing 16.2.2.1 に示す。試験結果の完全性を損ない得る治験実施計画書からの重大な逸脱がみられたために PP 集団から除外された被験者の割合は、各投与群で同程度であった（プラセボ群 3 例、テプロツムマブ群 4 例）。PP 集団から除外された理由（1 例の被験者に 2 つ以上の理由が認められた場合もある）は、眼球突出の評価に関連する手順の逸脱（プラセボ群 1 例、テプロツムマブ群 1 例）、併用禁止薬の投与及びそれに関連する治験薬の未投与（プラセボ群 1 例）、有害事象に関連する治験薬の未投与（プラセボ群 1 例、テプロツムマブ群 1 例）、COVID-19 による計画した来院期間外での Week 24 来院（テプロツムマブ群 1 例）、並びに異なる観察者による Week 24 の Clinical Measures of Severity の評価（テプロツムマブ群 1 例）であった。

表 2.7.3-8 二重遮蔽投与期間：有効性の解析対象集団（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

Population, n (%)	Placebo	Teprotumumab	Overall
ITT[a]	27 (100.0)	27 (100.0)	54 (100.0)
mITT[b]	27 (100.0)	27 (100.0)	54 (100.0)
PP[c]	24 (88.9)	23 (85.2)	47 (87.0)

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.1.1

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; mITT = modified intent-to-treat; PP = per protocol.

a) ITT Population = All subjects who are randomized to trial drug (either teprotumumab or placebo).

b) mITT Population = All subjects who receive at least one dose of trial drug and have at least one post-Baseline measurement of the primary efficacy endpoint.

c) PP Population = all mITT subjects who complete the double-masked treatment period and do not incur any major protocol violations that would challenge the validity of their data.

2.7.3.3.1.1.2 TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

合計 171 例が TED01RV 試験又は OPTIC 試験に組み入れられた［[5.3.5.3.1］Integrated Summary of Effectiveness version 1（以下、「ISE」と記す）Table 1.1］。TED01RV 試験には 88 例（プラセボ群 45 例、テプロツムマブ群 43 例）、OPTIC 試験には 83 例（プラセボ群 42 例、テプロツムマブ群 41 例）が組み入れられた。いずれの試験でも ITT 集団から除外された被験者はいなかった（表 2.7.3-9）。

表 2.7.3-9　二重遮蔽投与期間：有効性の解析対象集団
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
Population, n (%)	Placebo	Tepro	Placebo	Tepro	Placebo	Tepro
ITT[a,b]	45	43	42	41	87	84
mITT[c]	45 (100)	42 (97.7)	42 (100)	40 (97.6)	87 (100)	82 (97.6)
PP[d]	36 (80.0)	33 (76.7)	34 (81.0)	33 (80.5)	70 (80.5)	66 (78.6)

Source:　［5.3.5.3.1］ISE Table 1.2

Abbreviations:　ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; mITT = modified intent-to-treat; PP = per protocol; Tepro = teprotumumab.

a) ITT:　Included all randomized subjects.　Subjects were analyzed according to their randomized treatment assignment.

b) In TED01RV, the ITT Population was defined as all subjects who were randomized to treatment and received at least 1 dose of trial drug (either teprotumumab or placebo).　One subject randomized to teprotumumab in TED01RV was never treated; thus, results for individual TED01RV presented throughout Section 2.7.3.3 differ slightly from those previously presented in Section 2.7.3.2.2 and the CSR (TED01RV CSR for 24-Week Treatment Period).

c) mITT:　Included ITT subjects who received at least 1 dose of trial drug and had at least 1 post-Baseline measurement of primary efficacy.　Subjects were analyzed according to their randomized treatment assignment.

d) PP:　Included mITT subjects who completed treatment in their individual trial and did not incur any major protocol violations.

PP 集団から除外された治験実施計画書からの重大な逸脱を［5.3.5.3.1］ISE Table 1.3 に、各試験で治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた被験者一覧を［5.3.5.3.1］ISE Listing 1.2 に示す。PP 集団から除外された被験者の割合は、併合解析の各投与群で同程度であった（プラセボ併合群 17 例、テプロツムマブ併合群 18 例）。PP 集団から除外された理由（1 例の被験者に 2 つ以上の理由が認められた場合もある）は、投与未完了（プラセボ併合群 8 例、テプロツムマブ併合群 8 例、［5.3.5.3.1］ISE Listing 1.1）、計画した来院期間外での Week 24 の評価（プラセボ併合群 3 例、テプロツムマブ併合群 2 例）、併用禁止薬の投与（プラセボ併合群 2 例、テプロツムマブ併合群 5 例）、投与過誤又は未投与（プラセボ併合群 2 例、テプロツムマブ併合群 2 例）、異なる観察者によるベースライン及び Week 24 のヘルテル眼球突出計を用いた測定（プラセボ併合群 1 例、テプロツムマブ併合群 2 例）、TED 発症後 9 ヵ月を超えた時点での無作為化（プラセボ併合群 2 例、テプロツムマブ併合群 1 例）、CAS が 4 点未満（テプロツムマブ併合群 1 例）、及び禁止された手術の実施（プラセボ併合群 1 例）であった。

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

2.7.3.3.1.2.1 OPTIC-J 試験

被験者の内訳を投与群別に表 2.7.3-10 に示す。全ての被験者が二重遮蔽投与期間を完了した。

表 2.7.3-10 二重遮蔽投与期間：被験者の内訳（OPTIC-J 試験、全被験者）

Disposition, n (%) of Randomized	Placebo	Teprotumumab	Overall
Subjects Randomized	27	27	54
Subjects Who Completed Double-masked Treatment Period	27 (100.0)	27 (100.0)	54 (100.0)
Subjects Who Discontinued Early from Double-masked Treatment Period	0	0	0
Subjects Who Completed Trial Drug During Double-masked Treatment Period[a]	25 (92.6)	26 (96.3)	51 (94.4)
Subjects Who Did not Complete Trial Drug During Double-masked Treatment Period	2 (7.4)	1 (3.7)	3 (5.6)
Trial Status			
Completed Trial	4 (14.8)	24 (88.9)	28 (51.9)
Ongoing/Entered into Open-label Treatment Period	23 (85.2)	3 (11.1)	26 (48.1)
Discontinued Early from Trial	0	0	0

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.1.1

a) Trial drug completers are those who did not miss more than 1 dose of trial drug or last dose of trial drug during the Double-masked Treatment Period.

2.7.3.3.1.2.2 TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

被験者の内訳を投与群別に表 2.7.3-11 に示す。いずれの試験でも、両投与群で大部分の被験者が投与期間を完了した。

表 2.7.3-11 二重遮蔽投与期間：被験者の内訳
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

Disposition, n (%) of Randomized	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo	Tepro	Placebo	Tepro	Placebo	Tepro
Randomized	45	43	42	41	87	84
Completed	39 (86.7)	37 (86.0)	40 (95.2)	39 (95.1)	79 (90.8)	76 (90.5)
Withdrew early	6 (13.3)	6 (14.0)	2 (4.8)	2 (4.9)	8 (9.2)	8 (9.5)
Reason for withdrawal						
Adverse event	1 (2.2)	5 (11.6)	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (2.3)	6 (7.1)
Lack of efficacy	2 (4.4)	0	0	0	2 (2.3)	0
Withdrawal by subject	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.2)
Other[a]	3 (6.7)	1 (2.3)	0	0	3 (3.4)	1 (1.2)

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.2 and ［5.3.5.3.1］ISE Listing 1.1

Abbreviations: ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; Tepro = teprotumumab.

a) Scheduled for back surgery (placebo), dispensed incorrect treatment at Week 3 in error and Sponsor decided to discontinue the subject (placebo), optic disc edema left eye (placebo), and voluntary withdrawal before receiving trial drug (teprotumumab).

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

海外試験（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）と比べて OPTIC-J 試験の被験者で体重が軽い傾向がみられたことを除き、人口統計学的特性は OPTIC-J 試験と海外試験で同様であった。ベースライン特性にも OPTIC-J 試験と海外試験で大きな違いはみられなかったが、海外試験と比べて OPTIC-J 試験で喫煙者の割合がわずかに低く、TED の罹病期間がわずかに短かった。OPTIC-J 試験及び海外試験の人口統計学的特性及びベースライン特性を以下に示す。

2.7.3.3.1.3.1 OPTIC-J 試験

人口統計学的特性を投与群別に表 2.7.3-12 に示す。ベースラインの人口統計学的特性は両投与群で概ね同様であった。年齢の平均値（範囲）は、プラセボ群で 50.0（22～74）歳、テプロツムマブ群で 46.6（20～73）歳であった。TED 患者集団の疫学情報から予測されるように（2.7.3.1.1）、いずれの投与群でも女性の割合が高かった（プラセボ群 74.1%、テプロツムマブ群 66.7%）。OPTIC-J 試験には日本人患者のみが組み入れられたため、全ての被験者がアジア人であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。ベースラインの体重の平均値は両投与群で同程度であった。

表 2.7.3-12 二重遮蔽投与期間：人口統計学的特性（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

Characteristic Statistic	**Placebo (N=27)**	**Teprotumumab (N=27)**	**Overall (N=54)**
Age (years)[a]			
Mean (SD)	50.0 (13.35)	46.6 (14.18)	48.3 (13.75)
Median	51.0	46.0	49.0
Min, max	22, 74	20, 73	20, 74
Age category, n (%)			
<65 years	23 (85.2)	25 (92.6)	48 (88.9)
≥65 years	4 (14.8)	2 (7.4)	6 (11.1)
Gender, n (%)			
Male	7 (25.9)	9 (33.3)	16 (29.6)
Female	20 (74.1)	18 (66.7)	38 (70.4)
Race, n (%)			
Asian	27 (100.0)	27 (100.0)	54 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	27 (100.0)	27 (100.0)	54 (100.0)
Weight (kg)			
Mean (SD)	60.01 (11.420)	61.33 (12.521)	60.67 (11.888)
Median	61.40	59.00	60.60
Min, max	38.9, 81.8	43.4, 100.0	38.9, 100.0

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.4.1
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
a) Age is calculated as: (informed consent date - date of birth + 1) / 365.25 and truncated to complete years.

ベースライン特性を投与群別に表 2.7.3-13 に示す。プラセボ群では 55.6%の被験者で右眼が試験眼とされ、テプロツムマブ群では 51.9%の被験者で左眼が試験眼とされた。TED の罹病期間の中央値はプラセボ群で 5.2 ヵ月、テプロツムマブ群で 4.2 ヵ月であり、両投与群で同程度であった。

OPTIC-J 試験ではベースラインの喫煙状況によって層別化して被験者を治験薬に無作為に割り付けたため、両投与群で喫煙者の割合は同程度であった。

表 2.7.3-13 二重遮蔽投与期間：ベースライン特性（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

Characteristic Statistic	**Placebo** **(N=27)**	**Teprotumumab** **(N=27)**	**Overall** **(N=54)**
Study eye, n (%)			
Right	15 (55.6)	13 (48.1)	28 (51.9)
Left	12 (44.4)	14 (51.9)	26 (48.1)
Tobacco use status, n (%)[a]			
Yes	4 (14.8)	4 (14.8)	8 (14.8)
No	23 (85.2)	23 (85.2)	46 (85.2)
Time since diagnosis of Thyroid Eye Disease (months)[b]			
Mean (SD)	5.185 (2.1586)	4.267 (2.4216)	4.726 (2.3189)
Median	5.224	4.238	4.715
Min, max	1.74, 8.90	0.53, 8.67	0.53, 8.90

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.4.1

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

a) Actual tobacco use status reflects the status as reported on the substance use case report form. Tobacco use statuses of never and former are considered to be a non-user (tobacco use status as stratification factor = No) and tobacco use status of current is considered to be a user (tobacco use status as stratification factor = Yes).

b) Times since diagnosis (in months) of thyroid eye disease is calculated as: (first dose date – diagnosis date + 1) / 30.4375.

2.7.3.3.1.3.2 TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

人口統計学的特性を投与群別に表 2.7.3-14 に示す。ベースラインの人口統計学的特性は併合解析の両投与群で概ね同様であった。年齢の平均値（範囲）は、プラセボ併合群で 51.4（20～77）歳、テプロツムマブ併合群で 51.5（22～79）歳であった。TED 患者集団の疫学情報から予測されるように（2.7.3.1.1）、いずれの投与群でも女性の割合が高かった（プラセボ併合群 77.0%、テプロツムマブ併合群 69.0%）。大部分の被験者が白人（プラセボ併合群 87.4%、テプロツムマブ併合群 84.5%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（プラセボ併合群 94.3%、テプロツムマブ併合群 95.2%）であった。ベースラインの体重の平均値は両投与群で同程度であった。

表 2.7.3-14 二重遮蔽投与期間：人口統計学的特性
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

Characteristic Statistic	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Age (years)						
Mean (SD)	53.7 (12.93)	51.3 (10.67)	48.9 (12.96)	51.6 (12.63)	51.4 (13.09)	51.5 (11.60)
Median	55.0	51.0	51.5	53.0	53.0	51.0
Min, max	20, 77	22. 72	20, 73	31, 79	20, 77	22, 79
Age category, n (%)						
<65 years	36 (80.0)	39 (90.7)	38 (90.5)	32 (78.0)	74 (85.1)	71 (84.5)
≥65 years	9 (20.0)	4 (9.3)	4 (9.5)	9 (22.0)	13 (14.9)	13 (15.5)
Gender, n (%)						
Male	9 (20.0)	14 (32.6)	11 (26.2)	12 (29.3)	20 (23.0)	26 (31.0)
Female	36 (80.0)	29 (67.4)	31 (73.8)	29 (70.7)	67 (77.0)	58 (69.0)
Race, n (%)						
Asian	2 (4.4)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (3.4)	3 (3.6)
Black/AA	4 (8.9)	5 (11.6)	2 (4.8)	4 (9.8)	6 (6.9)	9 (10.7)
NH/PI	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.2)
White	39 (86.7)	36 (83.7)	37 (88.1)	35 (85.4)	76 (87.4)	71 (84.5)
Other[a]	0	0	2 (4.8)	0	2 (2.3)	0
Ethnicity, n (%)						
Hispanic/Latino	4 (8.9)	2 (4.7)	1 (2.4)	2 (4.9)	5 (5.7)	4 (4.8)
Not Hispanic/ Latino	41 (91.1)	41 (95.3)	41 (97.6)	39 (95.1)	82 (94.3)	80 (95.2)
Weight (kg)						
Mean (SD)	80.82 (21.399)	80.76 (19.655)	75.79 (18.510)	75.03 (16.537)	78.39 (20.101)	77.96 (18.319)
Median	73.50	75.00	74.50	73.90	73.50	74.40
Min, max	53.6, 168.7	47.6, 138.0	45.0, 122.9	49.4, 110.0	45.0, 168.7	47.6, 138.0

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.4
Abbreviations: AA = African American; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; NH/PI = Native Hawaiian or Other Pacific Islander; SD = standard deviation; Tepro = teprotumumab.
a) Subjects with more than 1 race indicated appear in the “Other” category.

ベースライン特性を投与群別に表 2.7.3-15 に示す。プラセボ併合群では 52.9%の被験者で左眼が試験眼とされ、テプロツムマブ併合群では 57.1%の被験者で右眼が試験眼とされた。バセドウ病の罹病期間の中央値はいずれの投与群でも 0.9 年、活動性 TED の罹病期間の中央値はプラセボ併合群で 6.8 ヵ月、テプロツムマブ併合群で 5.7 ヵ月であり、両投与群で同程度であった。

いずれの試験でも、ベースラインの喫煙状況によって層別化して被験者を治験薬に無作為に割り付けた。そのため、併合解析の両投与群で、喫煙者の割合は同程度であった。

表 2.7.3-15　二重遮蔽投与期間：ベースライン特性
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
Characteristic Statistic	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Study eye, n (%)						
Right	21 (46.7)	26 (60.5)	20 (47.6)	22 (53.7)	41 (47.1)	48 (57.1)
Left	24 (53.3)	17 (39.5)	22 (52.4)	19 (46.3)	46 (52.9)	36 (42.9)
Tobacco use status, n (%)						
Non-user	27 (60.0)	32 (74.4)	34 (81.0)	32 (78.0)	61 (70.1)	64 (76.2)
User	18 (40.0)	11 (25.6)	8 (19.0)	9 (22.0)	26 (29.9)	20 (23.8)
Time since diagnosis of Graves' Disease (years)	(N=45)	(N=42)	(N=42)	(N=41)	(N=87)	(N=83)
Mean (SD)	3.467 (5.4887)	2.826 (4.1590)	2.194 (3.1861)	3.500 (6.1310)	2.852 (4.5456)	3.159 (5.2057)
Median	1.010	0.935	0.905	1.040	0.910	0.940
Min, max	0.15, 24.99	0.21, 19.06	0.09, 14.81	0.26, 28.24	0.09, 24.99	0.21, 28.24
Time since diagnosis of Active TED (months)	(N=45)	(N=42)	(N=42)	(N=41)	(N=87)	(N=83)
Mean (SD)	6.061 (2.4896)	5.572 (1.9528)	6.415 (2.3766)	6.203 (2.3279)	6.232 (2.4281)	5.884 (2.1566)
Median	6.550	5.345	6.830	6.320	6.780	5.720
Min, max	1.18, 11.02	2.34, 10.13	1.05, 10.33	0.92 (9.67)	1.05, 11.02	0.92, 10.13

Source:　［5.3.5.3.1］ISE Table 1.4
Abbreviations:　ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; TED = thyroid eye disease; Tepro = teprotumumab.

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

試験眼及び僚眼のいずれの解析も事前に規定された。主要評価項目、副次評価項目、及び探索的評価項目（GO-QoL、EQ-5D-5L、EQ-5D VAS、及び両眼複視を除く）の主要解析には試験眼を用いた。ベースライン時に重症度が低いと判断された眼での有効性データを得るために僚眼の結果も解析した。

OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間の有効性評価結果から、主要評価項目及び副次評価項目でテプロツムマブ投与による改善が示され、活動性 TED を有する日本人患者に対するテプロツムマブの有効性が示された。TED01RV 試験、OPTIC 試験、並びに TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析の主要評価項目及び副次評価項目でも OPTIC-J 試験と一貫した結果が認められ、活動性 TED に対するテプロツムマブの有効性が支持された（表 2.7.3-16）。

表 2.7.3-16　二重遮蔽投与期間：主要評価項目及び副次評価項目の結果（試験眼）
（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	OPTIC-J		TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
Endpoint[a] Tepro vs. placebo p-value	**Placebo (N=27)**	**Tepro (N=27)**	**Placebo (N=45)**	**Tepro (N=43)**	**Placebo (N=42)**	**Tepro (N=41)**	**Placebo (N=87)**	**Tepro (N=84)**
Primary: Proptosis responder rate at Week 24[b]								
n (%)	3 (11.1)	24 (88.9)	9 (20.0)	31 (72.1)	4 (9.5)	34 (82.9)	13 (14.9)	65 (77.4)
p-value[c]		<0.0001		<0.001		<0.001		<0.001
Secondary								
Overall responder rate at Week 24[b]								
n (%)	1 (3.7)	21 (77.8)	9 (20.0)	30 (69.8)	3 (7.1)	32 (78.0)	12 (13.8)	62 (73.8)
p-value[c]		<0.0001		<0.001		<0.001		<0.001
CAS categorical responder rate at Week 24[b]								
n (%)	6 (22.2)	16 (59.3)	10 (22.2)	28 (65.1)	9 (21.4)	24 (58.5)	19 (21.8)	52 (61.9)
p-value[c]		0.0031		<0.001		<0.001		<0.001
Mean change from Baseline in proptosis (mm) at Week 24								
LS mean (SE)	-0.37 (0.303) (n=27)	-2.36 (0.302) (n=27)	-0.29 (0.252) (n=40)	-2.95 (0.263) (n=39)	-0.53 (0.235) (n=40)	-3.32 (0.233) (n=40)	-0.37 (0.170) (n=80)	-3.14 (0.174) (n=79)
p-value[d]		<0.0001		<0.001		<0.001		<0.001
Mean change from Baseline in proptosis (mm) through Week 24								
LS mean (SE)	-0.28 (0.281)	-1.65 (0.280)	-0.15 (0.185)	-2.45 (0.198)	-0.54 (0.192)	-2.82 (0.191)	-0.31 (0.132)	-2.63 (0.137)
p-value[d]		0.0002		<0.001		<0.001		<0.001
Binocular Diplopia Responder Rate at Week 24[b]								
n/N (%)[e]	9/20 (45.0)	14/22 (63.6)	-	-	-	-	-	-
p-value[c]		0.2430	-	-	-	-	-	-
Complete binocular diplopia response at Week 24[b]								
n/N (%)[e]	4/20 (20.0)	11/22 (50.0)	-	-	-	-	-	-
p-value[c]		0.0430	-	-	-	-	-	-
Diplopia responder rate at Week 24[b]								
n/N (%)[f]	-	-	10/31 (32.3)	27/38 (71.1)	8/28 (28.6)	19/28 (67.9)	18/59 (30.5)	46/66 (69.7)
p-value[c]		-		<0.001		<0.001		<0.001

表 2.7.3-16　二重遮蔽投与期間：主要評価項目及び副次評価項目の結果（試験眼）
（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	OPTIC-J		TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
Endpoint[a] Tepro vs. placebo p-value	**Placebo (N=27)**	**Tepro (N=27)**	**Placebo (N=45)**	**Tepro (N=43)**	**Placebo (N=42)**	**Tepro (N=41)**	**Placebo (N=87)**	**Tepro (N=84)**
Mean change from Baseline in GO-QoL overall transformed score at Week 24								
LS mean (SE)	6.39 (3.351)	17.39 (3.355)	9.71 (3.050)	20.40 (3.176)	1.80 (2.695)	17.28 (2.636)	6.30 (2.028)	19.01 (2.058)
	(n=27)	(n=27)	(n=40)	(n=39)	(n=38)	(n=40)	(n=78)	(n=79)
p-value[d]		0.0109		0.016		<0.001		<0.001
Mean change from Baseline in GO-QoL overall transformed score through Week 24								
LS mean (SE)	5.60 (2.851)	15.43 (2.855)	6.48 (2.270)	16.83 (2.413)	4.43 (2.102)	13.79 (2.074)	5.92 (1.539)	15.55 (1.593)
p-value[d]		0.0046		0.002		<0.001		<0.001
Mean change from Baseline in GO-QoL visual functioning subscale transformed score at Week 24								
LS mean (SE)	4.39 (3.968)	16.22 (3.959)	9.99 (3.570)	23.66 (3.751)	2.86 (3.632)	15.40 (3.550)	6.95 (2.504)	19.68 (2.557)
	(n=27)	(n=27)	(n=40)	(n=39)	(n=38)	(n=40)	(n=78)	(n=79)
p-value[d]		0.0215		0.009		0.010		<0.001
Mean change from Baseline in GO-QoL visual functioning subscale transformed score through Week 24								
LS mean (SE)	4.72 (3.305)	15.44 (3.294)	7.05 (2.676)	20.61 (2.888)	4.21 (3.029)	12.39 (2.979)	6.10 (1.992)	16.81 (2.075)
p-value[d]		0.0079		<0.001		0.035		<0.001
Mean change from Baseline in GO-QoL appearance subscale transformed score at Week 24								
LS mean (SE)	8.69 (3.925)	19.35 (3.931)	9.87 (3.439)	16.37 (3.571)	0.37 (3.229)	18.84 (3.166)	5.64 (2.368)	17.73 (2.403)
	(n=27)	(n=27)	(n=40)	(n=39)	(n=38)	(n=40)	(n=78)	(n=79)
p-value[d]		0.0306		0.188		<0.001		<0.001
Mean change from Baseline in GO-QoL appearance subscale transformed score through Week 24								
LS mean (SE)	7.14 (3.499)	16.27 (3.506)	6.42 (2.694)	12.40 (2.843)	4.22 (2.414)	14.43 (2.396)	5.78 (1.799)	13.51 (1.863)
p-value[d]		0.0293		0.122		0.001		0.002

表 2.7.3-16　二重遮蔽投与期間：主要評価項目及び副次評価項目の結果（試験眼）
（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Tables 14.2.1.1, 14.2.2.1, 14.2.3.1, 14.2.4.1, 14.2.5.1, 14.2.6.1, 14.2.7.1 and 14.2.7.2;　［5.3.5.3.1］ISE Tables 1.5.1, 1.6.1, 1.7.1, 1.8.1, 1.9.1, 1.10.1 and 1.10.4.1

Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error; Tepro = teprotumumab; - = not assessed.

a) The primary and secondary efficacy endpoints presented reflect those prespecified for OPTIC-J and the combined analysis of TED01RV and OPTIC (Section 2.7.3.1.4).

b) Responder definitions:　proptosis (subjects with a ≥2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration [≥2 mm increase] of proptosis in the fellow eye at Week 24); overall (subjects with a ≥2 mm reduction in proptosis AND a ≥2 point reduction in CAS from Baseline in the study eye, without deterioration [≥2 mm increase in proptosis or ≥2 point increase in CAS] in the fellow eye at Week 24); CAS (subjects with a reduction to a CAS of 0 or 1 as a categorical response variable at Week 24); binocular diplopia (subjects with Baseline binocular diplopia >0 who have a reduction of ≥1 grade at Week 24); complete binocular diplopia (subjects with Baseline binocular diplopia >0 and a score of 0 at Week 24); diplopia (subjects with Baseline diplopia grade >0 in the study eye who have a reduction of ≥1 grade with no corresponding deterioration [≥1 grade worsening] in the fellow eye at Week 24).　Subjects missing the Week 24 evaluation were considered non-responders.

c) For the analyses of the individual trials, the stratified difference is a weighted average of the difference within each stratum.　Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights.　For the combined analysis of TED01RV and OPTIC, estimates from the 4 strata (TED01RV tobacco user, TED01RV tobacco non-user, OPTIC tobacco user, OPTIC tobacco non-user) were combined with CMH weights.　Test statistic was calculated by dividing the stratified difference by the SE.　Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

d) For the analyses of the individual trials, results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms:　baseline score, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction.　For the combined analysis of TED01RV and OPTIC, an additional term for trial was included.　A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

e) Denominator is number subjects who had binocular diplopia at Baseline.

f) Denominator is number subjects who had diplopia at Baseline.

2.7.3.3.2.1 主要評価項目：眼球突出奏効率

2.7.3.3.2.1.1 OPTIC-J 試験

2.7.3.3.2.1.1.1 主要解析

Week 24 の眼球突出奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高く、プラセボ群で11.1%、テプロツムマブ群で 88.9%であり、層別して算出した群間差は 77.78%であった［p<0.0001、95%信頼区間（CI）：60.7%, 94.8%、表 2.7.3-17］。

表 2.7.3-17 二重遮蔽投与期間：Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Responder[a], n (%)	3 (11.1)	24 (88.9)
Non-responder, n (%)	24 (88.9)	3 (11.1)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		77.78 (8.697)
95% CI		(60.7, 94.8)
p-value		<0.0001

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.1.1
Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
a) The proptosis responder rate is defined as the percentage of subjects with a >=2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration (>=2 mm increase) of proptosis in the fellow eye at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a “Non-Responder”.
b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

2.7.3.3.2.1.1.2 主要評価項目の感度分析

主要評価項目の結果の頑健性を評価するため、感度分析として ITT 集団を用いたロジスティック回帰分析を実施した。

感度分析の結果、眼球突出奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高く（p<0.0001）、主要解析の頑健性が確認された（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.1.2）。

2.7.3.3.2.1.1.3 主要評価項目の追加解析

眼球突出奏効率を投与群別及び来院別に表 2.7.3-18 に示す。

全ての来院で眼球突出奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（いずれの来院でも p<0.05）。テプロツムマブ群の眼球突出奏効率は Week 3 に 25.9%であり、Week 24 に 88.9%に増加した。眼球突出奏効率の推移を図 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-18 二重遮蔽投与期間：来院別の眼球突出奏効率（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Week 3		
Responder[a], n (%)	1 (3.7)	7 (25.9)
Non-responder, n (%)	26 (96.3)	20 (74.1)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		22.22 (9.116)
95% CI		(4.4, 40.1)
p-value		0.0148
Week 6		
Responder[a], n (%)	1 (3.7)	12 (44.4)
Non-responder, n (%)	26 (96.3)	15 (55.6)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		40.74 (10.185)
95% CI		(20.8, 60.7)
p-value		<0.0001
Week 12		
Responder[a], n (%)	1 (3.7)	17 (63.0)
Non-responder, n (%)	26 (96.3)	10 (37.0)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		59.26 (10.156)
95% CI		(39.4, 79.2)
p-value		<0.0001
Week 18		
Responder[a], n (%)	3 (11.1)	22 (81.5)
Non-responder, n (%)	24 (88.9)	5 (18.5)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		70.37 (9.676)
95% CI		(51.4, 89.3)
p-value		<0.0001
Week 24		
Responder[a], n (%)	3 (11.1)	24 (88.9)
Non-responder, n (%)	24 (88.9)	3 (11.1)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		77.78 (8.697)
95% CI		(60.7, 94.8)
p-value		<0.0001

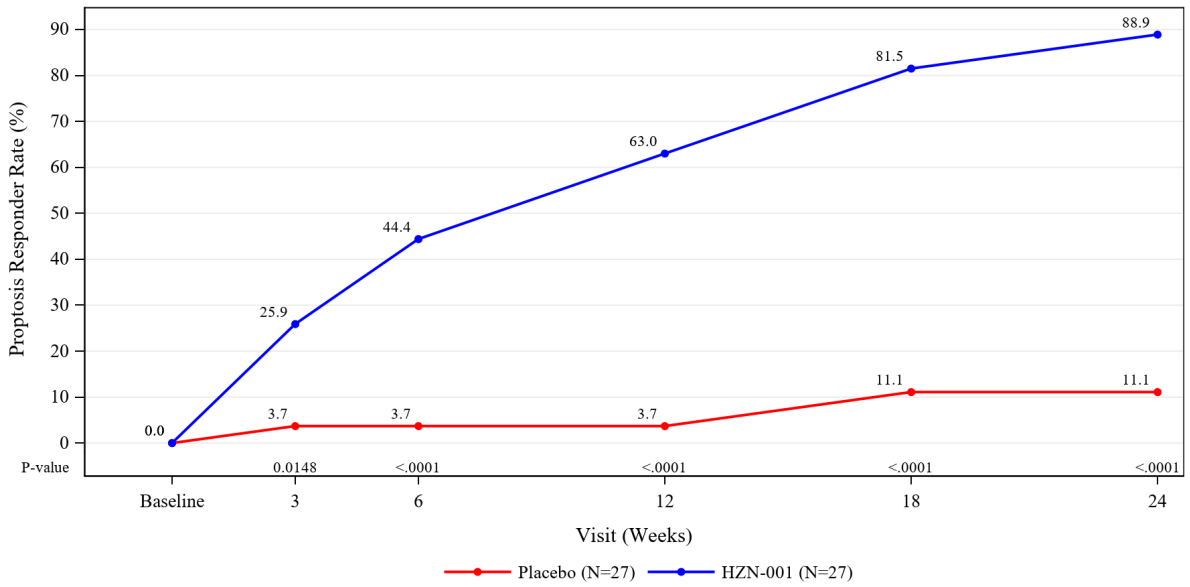
Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.1.5.1

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

a) The proptosis responder rate is defined as the percentage of subjects with a >=2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration (>=2 mm increase) of proptosis in the fellow eye at the specified visit. A subject with a missing evaluation at the specified visit is considered a “Non-Responder”.

b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

図 2.7.3-1　二重遮蔽投与期間：眼球突出奏効率の推移（試験眼）
（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.1.1
Abbreviations:　HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat.
Note:　The proptosis responder rate is defined as the percentage of subjects with a >=2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration [>=2 mm increase] of proptosis in the fellow eye at the specified visit.　A subject with a missing evaluation at the specified visit is considered a “Non-Responder”.
Note:　P-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの眼球突出奏効率を投与群別及び来院別に［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.1.5.2 に示す。ITT 集団に含まれた全ての被験者が Week 24 のデータを有したため、Week 24 の結果は、欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果（主要解析の結果）と一致していた。

僚眼の眼球突出奏効率について、投与群別及び来院別に、各来院で欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.1.5.1 に、各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの解析結果を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.1.5.2 に示す。僚眼の Week 24 の結果は、試験眼の結果と同様であった。

また、PP 集団を用いて主要解析と同様の解析を実施した結果（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.1.4）、Week 24 の結果は主要解析の結果と同様であった。

2.7.3.3.2.1.2 TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

2.7.3.3.2.1.2.1 主要解析

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 の眼球突出奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（p<0.001、表 2.7.3-19）。

併合解析では、眼球突出奏効率はプラセボ併合群で 14.9%、テプロツムマブ併合群で 77.4%であり、層別して算出した群間差は 62.76%であった（p<0.001、95%CI：50.91%, 74.62%）。

表 2.7.3-19 二重遮蔽投与期間：Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼）
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Responder[a], n (%)	9 (20.0)	31 (72.1)	4 (9.5)	34 (82.9)	13 (14.9)	65 (77.4)
Non-responder, n (%)	36 (80.0)	12 (27.9)	38 (90.5)	7 (17.1)	74 (85.1)	19 (22.6)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		52.45 (9.21)		73.45 (7.43)		62.76 (6.05)
95% confidence interval		34.39, 70.51		58.89, 88.01		50.91, 74.62
Test statistic[c]		5.693		9.889		10.375
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.1
Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.
Note: A subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.
a) Proptosis responders were defined as subjects with a ≥2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration (≥2 mm increase) of proptosis in the fellow eye at Week 24.
b) For the analyses of the individual trials, the stratified difference is a weighted average of the difference within each stratum. Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights. For the combined analysis, estimates from the 4 strata (TED01RV tobacco user, TED01RV tobacco non-user, OPTIC tobacco user, OPTIC tobacco non-user) were combined with CMH weights.
c) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.
d) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

2.7.3.3.2.1.2.2 主要評価項目の感度分析

主要評価項目の結果の頑健性を評価するため、以下の 6 種類の感度分析を実施した。

- mITT 集団を用いた主要解析と同様の解析
- PP 集団を用いた主要解析と同様の解析
- ITT 集団を用いたロジスティック回帰分析
- ITT 集団を用いた眼球突出奏効率の差のカイ二乗検定
- ITT 集団を用いた、Week 24 の評価が欠測であった被験者に Week 24 より前の最終評価値を適用した解析
- ITT 集団を用いた、Week 24 の評価結果が得られた（欠測でない）被験者のみを対象とした解析

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての感度分析で、眼球突出奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（いずれも p<0.001）（[5.3.5.3.1] ISE Table 1.5.2、Table 1.5.3、Table 1.5.4、Table 1.5.5、Table 1.5.6、Table 1.5.7）。

2.7.3.3.2.1.2.3　主要評価項目の追加解析

眼球突出奏効率を投与群別及び来院別に表 2.7.3-20 に示す。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての来院で眼球突出奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（いずれの来院でも p<0.001）。併合解析で、テプロツムマブ併合群の眼球突出奏効率は、Week 6 に 54.8%であり、Week 24 に 77.4%に増加した。眼球突出奏効率の推移を併合投与群別に図 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-20 二重遮蔽投与期間：来院別の眼球突出奏効率（試験眼）
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Week 6						
Responder[a], n (%)	4 (8.9)	23 (53.3)	3 (7.1)	23 (56.1)	7 (8.0)	46 (54.8)
Non-responder, n (%)	41 (91.1)	20 (46.5)	39 (92.9)	18 (43.9)	80 (92.0)	38 (45.2)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		47.27 (8.29)		48.87 (8.73)		48.06 (6.02)
95% confidence interval		31.02, 63.52		31.75, 65.99		36.26, 59.85
Test statistic[c]		5.700		5.596		7.987
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001
Week 12						
Responder[a], n (%)	2 (4.4)	24 (55.8)	6 (14.3)	31 (75.6)	8 (9.2)	55 (65.5)
Non-responder, n (%)	43 (95.6)	19 (44.2)	36 (85.7)	10 (24.4)	79 (90.8)	29 (34.5)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		50.66 (8.37)		61.31 (8.62)		55.89 (6.04)
95% confidence interval		34.24, 67.07		44.42, 78.21		44.06, 67.72
Test statistic[c]		6.049		7.114		9.256
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001
Week 18						
Responder[a], n (%)	4 (8.9)	32 (74.4)	6 (14.3)	34 (82.9)	10 (11.5)	66 (78.6)
Non-responder, n (%)	41 (91.1)	11 (25.6)	36 (85.7)	7 (17.1)	77 (88.5)	18 (21.4)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		64.17 (8.18)		68.56 (8.05)		66.33 (5.75)
95% confidence interval		48.15, 80.20		52.78, 84.33		55.06, 77.59
Test statistic[c]		7.849		8.519		11.544
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001
Week 24						
Responder[a], n (%)	9 (20.0)	31 (72.1)	4 (9.5)	34 (82.9)	13 (14.9)	65 (77.4)
Non-responder, n (%)	36 (80.0)	12 (27.9)	38 (90.5)	7 (17.1)	74 (85.1)	19 (22.6)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		52.45 (9.21)		73.45 (7.43)		62.76 (6.05)
95% confidence interval		34.39, 70.51		58.89, 88.01		50.91, 74.62
Test statistic[c]		5.693		9.889		10.375
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.8.1

Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

Note: A subject missing the evaluation at that visit was considered a non-responder.

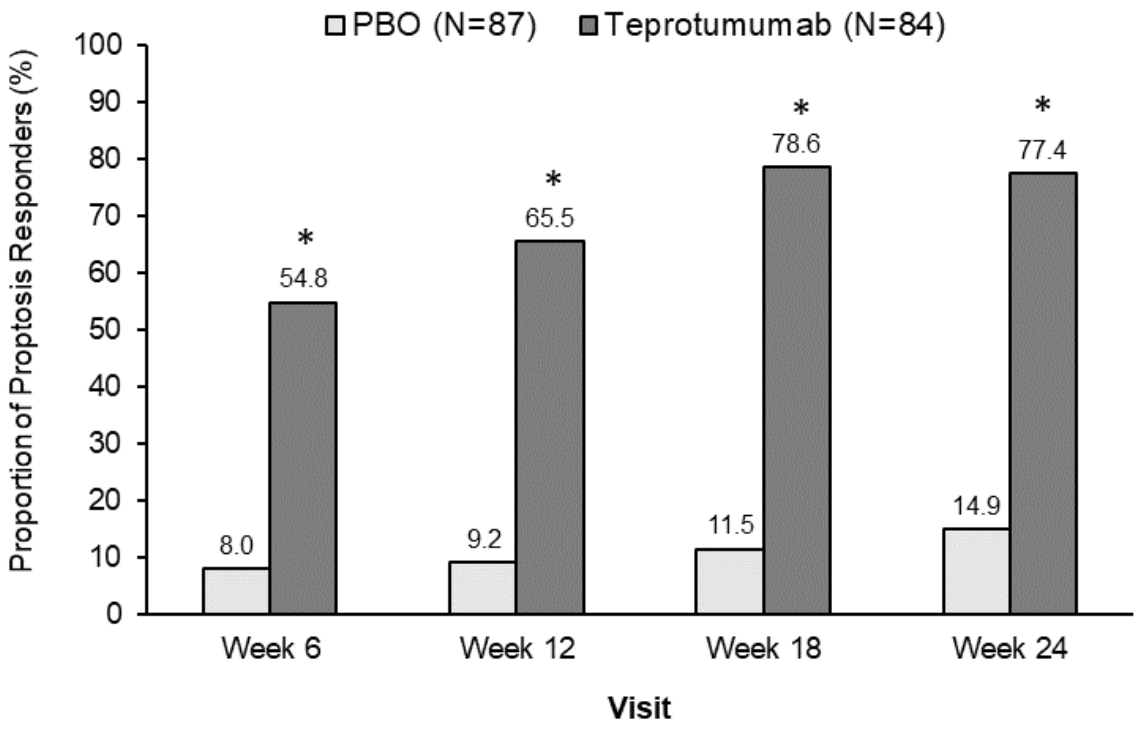
a) Proptosis responders were defined as subjects with a ≥2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration (≥2 mm increase) of proptosis in the fellow eye at that visit.

b) For the analyses of the individual trials, the stratified difference is a weighted average of the difference within each stratum. Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights. For the combined analysis, estimates from the 4 strata (TED01RV tobacco user, TED01RV tobacco non-user, OPTIC tobacco user, OPTIC tobacco non-user) were combined with CMH weights.

c) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.

d) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

図 2.7.3-2　二重遮蔽投与期間：眼球突出奏効率の推移（試験眼）
（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.8.1
Abbreviations:　ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo.
* p<0.001 for teprotumumab vs. placebo.

各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの眼球突出奏効率を投与群別及び来院別に［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.8.2 に示す。Week 24 の結果は、欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果（主要解析の結果）と同様であった。

僚眼の眼球突出奏効率について、投与群別及び来院別に、各来院で欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果を［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.9.1 に、各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの解析結果を［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.9.2 に示す。僚眼の Week 24 の結果は、試験眼の結果と同様であった。

併合解析での眼球突出奏効が得られるまでの期間を併合投与群別に［5.3.5.3.1］ISE Figure 1.2 に示す。眼球突出奏効が得られるまでの期間の中央値は、テプロツムマブ併合群で 45.0 日（ベースライン後の最初の評価に相当）であった（[5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.11)。プラセボ併合群では、眼球突出奏効率が 50%未満であったため中央値を推定できなかった。

2.7.3.3.2.2　副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1　全般的奏効率

2.7.3.3.2.2.1.1　OPTIC-J 試験

Week 24 の全般的奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高く、プラセボ群で 3.7%、テプロツムマブ群で 77.8%であり、層別して算出した群間差は 74.07%であった（p<0.0001、95%CI：56.9%, 91.3%、表 2.7.3-21）。

表 2.7.3-21　二重遮蔽投与期間：Week 24 の全般的奏効率（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Responder[a], n (%)	1 (3.7)	21 (77.8)
Non-responder, n (%)	26 (96.3)	6 (22.2)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		74.07 (8.780)
95% CI		(56.9, 91.3)
p-value		<0.0001

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.2.1

Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

a) The overall responder rate defined as the percentage of patients with >= 2-point reduction in CAS AND >= 2 mm reduction in proptosis measurement from Baseline in the study eye, provided there is no corresponding deterioration (>= 2-point/mm increase in CAS or >= 2 mm increase in proptosis in the fellow eye) at Week 24.　A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a “Non-Responder”.

b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

全般的奏効率を投与群別及び来院別に表 2.7.3-22 に示す。

全ての来院で全般的奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（いずれの来院でも p<0.05）。テプロツムマブ群の全般的奏効率は Week 6 に 33.3%であり、Week 24 に 77.8%に増加した。全般的奏効率の推移を図 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-22 二重遮蔽投与期間：来院別の全般的奏効率（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Week 6		
Responder[a], n (%)	0	9 (33.3)
Non-responder, n (%)	27 (100)	18 (66.7)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		33.33 (9.072)
95% CI		(15.6, 51.1)
p-value		0.0002
Week 12		
Responder[a], n (%)	0	14 (51.9)
Non-responder, n (%)	27 (100)	13 (48.1)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		51.85 (9.616)
95% CI		(33.0, 70.7)
p-value		<0.0001
Week 18		
Responder[a], n (%)	2 (7.4)	19 (70.4)
Non-responder, n (%)	25 (92.6)	8 (29.6)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		62.96 (10.152)
95% CI		(43.1, 82.9)
p-value		<0.0001
Week 24		
Responder[a], n (%)	1 (3.7)	21 (77.8)
Non-responder, n (%)	26 (96.3)	6 (22.2)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		74.07 (8.780)
95% CI		(56.9, 91.3)
p-value		<0.0001

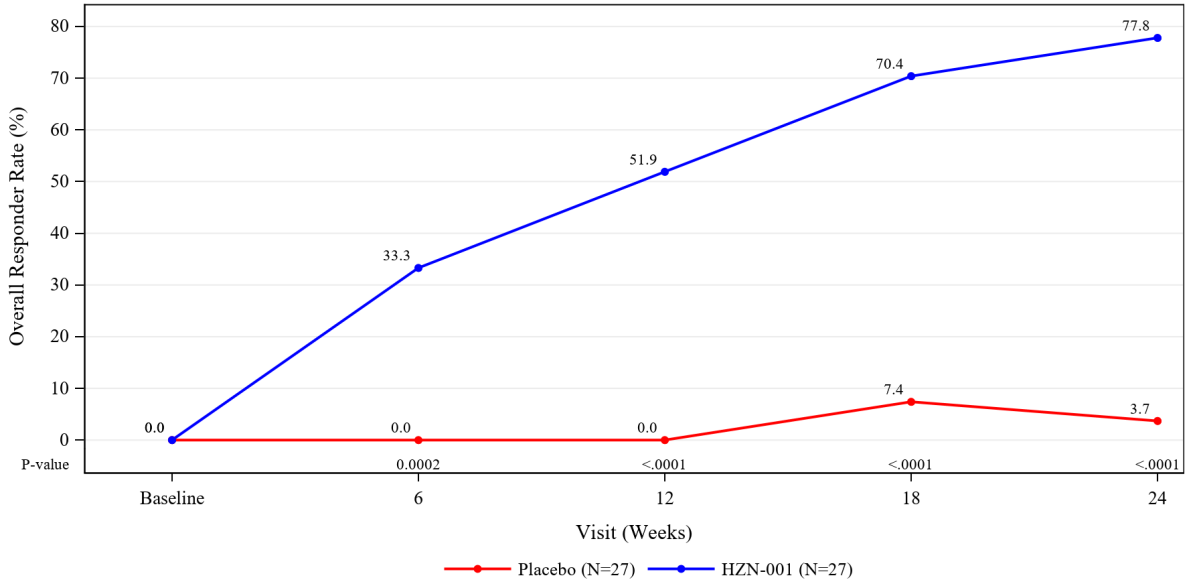
Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.2.2

Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

a) The overall responder rate defined as the percentage of patients with >= 2-point reduction in CAS AND >= 2 mm reduction in proptosis measurement from Baseline in the study eye, provided there is no corresponding deterioration (>= 2-point/mm increase in CAS or >= 2 mm increase in proptosis in the fellow eye) at the specified visit. A subject with a missing evaluation at the specified visit is considered a "Non-Responder" for that visit.

b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

図 2.7.3-3　二重遮蔽投与期間：全般的奏効率の推移（試験眼）
（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.2.1
Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat.
Note:　The overall responder rate defined as the percentage of patients with >= 2-point reduction in CAS AND >= 2 mm reduction in proptosis measurement from Baseline in the study eye (fellow eye), provided there is no corresponding deterioration (>= 2-point/mm increase in CAS or >= 2 mm increase in proptosis in the fellow eye [study eye]) at the specified visit.　A subject with a missing evaluation at the specified visit is considered a “Non-Responder”.
Note:　P-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの全般的奏効率を投与群別及び来院別に［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.2.3 に示す。ITT 集団に含まれた全ての被験者が Week 24 のデータを有したため、Week 24 の結果は、欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果（主要解析の結果）と一致していた。

僚眼の全般的奏効率について、投与群別及び来院別に、各来院で欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.2.2 に、各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの解析結果を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.2.3 に示す。僚眼の Week 24 の結果は、試験眼の結果と同様であった。

2.7.3.3.2.2.1.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 の全般的奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（p<0.001、表 2.7.3-23）。

併合解析では、全般的奏効率はプラセボ併合群で 13.8%、テプロツムマブ併合群で 73.8%であり、層別して算出した群間差は 60.39%であった（p<0.001、95%CI：48.37%, 72.40%）。

表 2.7.3-23　二重遮蔽投与期間：Week 24 の全般的奏効率（試験眼）
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Responder[a], n (%)	9 (20.0)	30 (69.8)	3 (7.1)	32 (78.0)	12 (13.8)	62 (73.8)
Non-responder, n (%)	36 (80.0)	13 (30.2)	39 (92.9)	9 (22.0)	75 (86.2)	22 (26.2)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		50.32 (9.29)		70.82 (7.62)		60.39 (6.13)
95% confidence interval		32.11, 68.52		55.89, 85.75		48.37, 72.40
Test statistic[c]		5.417		9.298		9.854
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001

Source:　[5.3.5.3.1] ISE Table 1.6.1
Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.
Note:　A subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.　In the analysis of this endpoint presented in the clinical study report for TED01RV, Subject [redacted] was included as a non-responder due to early withdrawal from the trial.　However, the subject had an early withdrawal visit performed on Day 169, which was within the window specified for the Week 24 visit, and met the criteria for inclusion as a responder in the ISE.
a) Overall responders were defined as subjects with a ≥2 mm reduction in proptosis AND a ≥2 point reduction in CAS from Baseline in the study eye, without deterioration (≥2 mm increase in proptosis or ≥2 point increase in CAS) in the fellow eye at Week 24.
b) For the analyses of the individual trials, the stratified difference is a weighted average of the difference within each stratum. Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights.　For the combined analysis, estimates from the 4 strata (TED01RV tobacco user, TED01RV tobacco non-user, OPTIC tobacco user, OPTIC tobacco non-user) were combined with CMH weights.
c) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.
d) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

Week 24 の全般的奏効率について、投与群及び試験をモデル効果、喫煙状況をカテゴリー共変量としたロジスティック回帰分析を実施した（[5.3.5.3.1] ISE Table 1.6.2）。ロジスティック回帰分析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。

全般的奏効率を投与群別及び来院別に表 2.7.3-24 に示す。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての来院で全般的奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（いずれの来院でも p<0.001）。併合解析で、テプロツムマブ併合群の全般的奏効率は、Week 6 に 44.0%であり、Week 24 に 73.8%に増加した。全般的奏効率の推移を併合投与群別に図 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3-24 二重遮蔽投与期間：来院別の全般的奏効率（試験眼）
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Week 6						
Responder[a], n (%)	2 (4.4)	19 (44.2)	2 (4.8)	18 (43.9)	4 (4.6)	37 (44.0)
Non-responder, n (%)	43 (95.6)	24 (55.8)	40 (95.2)	23 (56.1)	83 (95.4)	47 (56.0)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		41.52 (8.12)		38.78 (8.39)		40.17 (5.84)
95% confidence interval		25.61, 57.43		22.34, 55.23		28.73, 51.62
Test statistic[c]		5.115		4.622		6.882
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001
Week 12						
Responder[a], n (%)	2 (4.4)	23 (53.5)	5 (11.9)	26 (63.4)	7 (8.0)	49 (58.3)
Non-responder, n (%)	43 (95.6)	20 (46.5)	37 (88.1)	15 (36.6)	80 (92.0)	35 (41.7)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		47.77 (8.41)		51.22 (9.06)		49.46 (6.18)
95% confidence interval		31.28, 64.25		33.46, 68.98		37.35, 61.57
Test statistic[c]		5.680		5.653		8.007
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001
Week 18						
Responder[a], n (%)	2 (4.4)	30 (69.8)	5 (11.9)	30 (73.2)	7 (8.0)	60 (71.4)
Non-responder, n (%)	43 (95.6)	13 (30.2)	37 (88.1)	11 (26.8)	80 (92.0)	24 (28.6)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		64.20 (7.93)		60.95 (8.55)		62.61 (5.83)
95% confidence interval		48.65, 79.75		44.19, 77.72		51.18, 74.03
Test statistic[c]		8.093		7.125		10.742
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001
Week 24						
Responder[a], n (%)	9 (20.0)	30 (69.8)	3 (7.1)	32 (78.0)	12 (13.8)	62 (73.8)
Non-responder, n (%)	36 (80.0)	13 (30.2)	39 (92.9)	9 (22.0)	75 (86.2)	22 (26.2)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		50.32 (9.29)		70.82 (7.62)		60.39 (6.13)
95% confidence interval		32.11, 68.52		55.89, 85.75		48.37, 72.40
Test statistic[c]		5.417		9.298		9.854
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.3.1

Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

Note: A subject missing the evaluation at that visit was considered a non-responder.

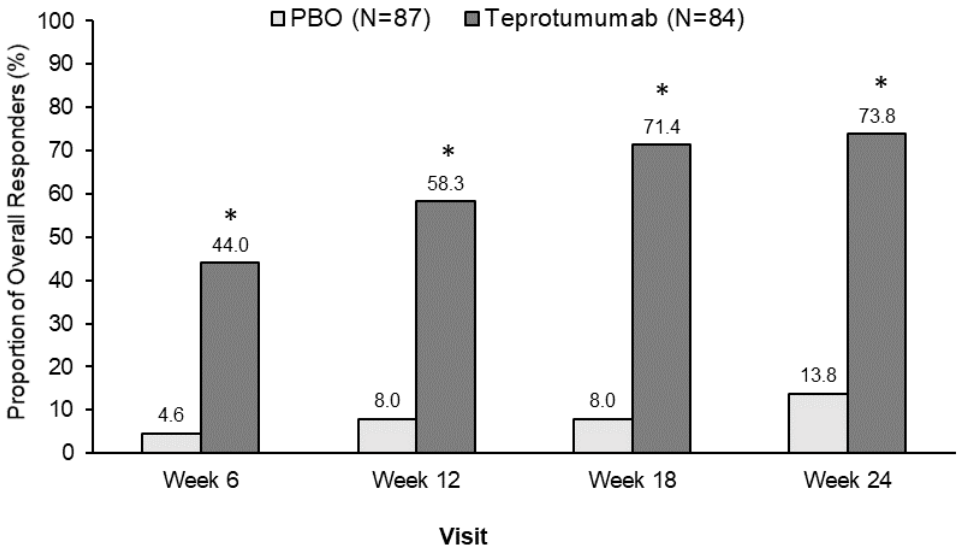
a) Overall responders were defined as subjects with a ≥2 mm reduction in proptosis AND a ≥2 point reduction in CAS from Baseline in the study eye, without deterioration (≥2 mm increase in proptosis or ≥2 point increase in CAS) in the fellow eye at that visit.

b) For the analyses of the individual trials, the stratified difference is a weighted average of the difference within each stratum. Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights. For the combined analysis, estimates from the 4 strata (TED01RV tobacco user, TED01RV tobacco non-user, OPTIC tobacco user, OPTIC tobacco non-user) were combined with CMH weights.

c) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.

d) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

図 2.7.3-4　二重遮蔽投与期間：全般的奏効率の推移（試験眼）
（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.3.1
Abbreviations:　ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo.
* p<0.001 for teprotumumab vs. placebo.

各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの全般的奏効率を投与群別及び来院別に［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.3.2 に示す。Week 24 の結果は、欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果（主要解析の結果）と同様であった。

僚眼の全般的奏効率について、投与群別及び来院別に、各来院で欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果を［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.4.1 に、各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの解析結果を［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.4.2 に示す。僚眼の Week 24 の結果は、試験眼の結果と同様であった。

2.7.3.3.2.2.2　CAS 奏効率

2.7.3.3.2.2.2.1　OPTIC-J 試験

Week 24 の CAS 奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高く、プラセボ群で 22.2%、テプロツムマブ群で 59.3%であり、層別して算出した群間差は 37.04%であった（p=0.0031、95%CI：12.5%, 61.6%、表 2.7.3-25）。

表 2.7.3-25　二重遮蔽投与期間：Week 24 の CAS 奏効率（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Responder[a], n (%)	6 (22.2)	16 (59.3)
Non-responder, n (%)	21 (77.8)	11 (40.7)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		37.04 (12.520)
95% CI		(12.5, 61.6)
p-value		0.0031

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.3.1

Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

a) CAS categorical responder is defined as a reduction to a CAS of 0 or 1 at Week 24.　A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a “Non-Responder”.

b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

CAS 奏効率を投与群別及び来院別に表 2.7.3-26 に示す。

全ての来院で CAS 奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（Week 18 及び Week 24 で p<0.05）。テプロツムマブ群の CAS 奏効率は、Week 6 に 29.6%であり、Week 24 に 59.3%に増加した。CAS 奏効率の推移を図 2.7.3-5 に示す。

表 2.7.3-26 二重遮蔽投与期間：来院別の CAS 奏効率（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Week 6		
Responder[a], n (%)	5 (18.5)	8 (29.6)
Non-responder, n (%)	22 (81.5)	19 (70.4)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		11.11 (11.618)
95% CI		(-11.7, 33.9)
p-value		0.3389
Week 12		
Responder[a], n (%)	6 (22.2)	11 (40.7)
Non-responder, n (%)	21 (77.8)	16 (59.3)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		18.52 (12.373)
95% CI		(-5.7, 42.8)
p-value		0.1345
Week 18		
Responder[a], n (%)	7 (25.9)	14 (51.9)
Non-responder, n (%)	20 (74.1)	13 (48.1)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		25.93 (12.813)
95% CI		(0.8, 51.0)
p-value		0.0430
Week 24		
Responder[a], n (%)	6 (22.2)	16 (59.3)
Non-responder, n (%)	21 (77.8)	11 (40.7)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		37.04 (12.520)
95% CI		(12.5, 61.6)
p-value		0.0031

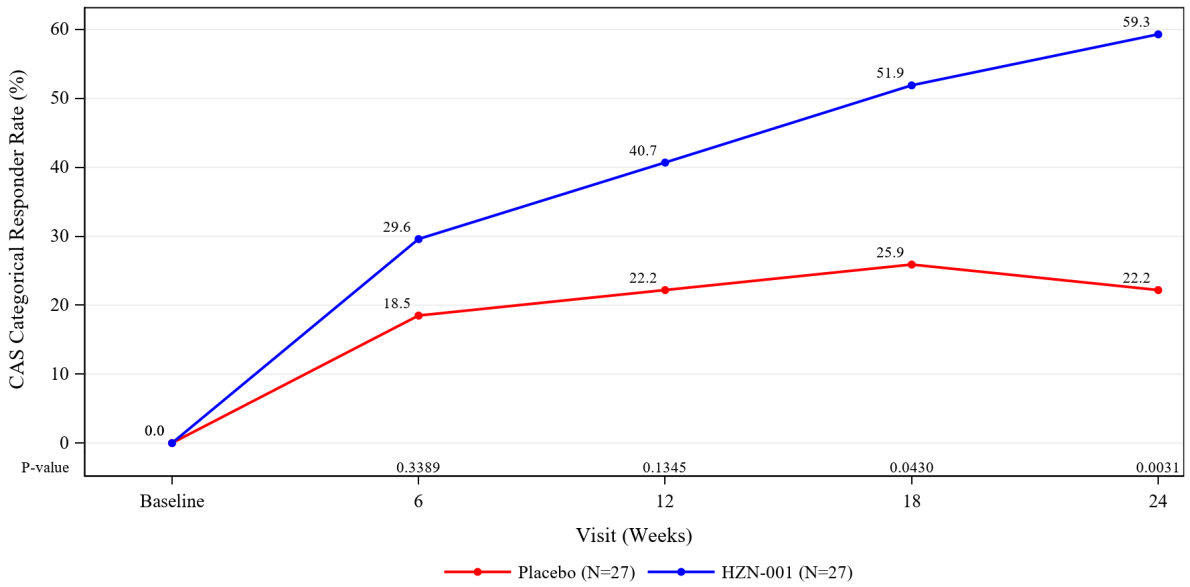
Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.3.2

Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

a) CAS categorical responder is defined as a reduction to a CAS of 0 or 1 at the specified visit. A subject with a missing evaluation at the specified visit is considered a “Non-Responder”.

b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

図 2.7.3-5　二重遮蔽投与期間：CAS 奏効率の推移（試験眼）
（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.3.1
Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat.
Note:　CAS categorical responder is defined as a reduction to a CAS of 0 or 1 at the specified visit.　A subject with a missing evaluation at the specified visit is considered a “Non-Responder”.
Note:　P-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの CAS 奏効率を投与群別及び来院別に［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.3.3 に示す。ITT 集団に含まれた全ての被験者が Week 24 のデータを有したため、Week 24 の結果は、欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果（主要解析の結果）と一致していた。

僚眼の CAS 奏効率について、投与群別及び来院別に、各来院で欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.3.2 に、各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの解析結果を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.3.3 に示す。僚眼の Week 24 の結果は、試験眼の結果と同様であった。

2.7.3.3.2.2.2.2 TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 の CAS 奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（p<0.001、表 2.7.3-27）。

併合解析では、CAS 奏効率はプラセボ併合群で 21.8%、テプロツムマブ併合群で 61.9%であり、層別して算出した群間差は 39.85%であった（p<0.001、95%CI：26.57%, 53.13%）。

表 2.7.3-27 二重遮蔽投与期間：Week 24 の CAS 奏効率（試験眼）
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Responder[a], n (%)	10 (22.2)	28 (65.1)	9 (21.4)	24 (58.5)	19 (21.8)	52 (61.9)
Non-responder, n (%)	35 (77.8)	15 (34.9)	33 (78.6)	17 (41.5)	68 (78.2)	32 (38.1)
Stratified difference (Tepro – Placebo)[b]						
Estimate (SE)		43.53 (9.60)		36.03 (9.51)		39.85 (6.78)
95% confidence interval		24.71, 62.35		17.39, 54.67		26.57, 53.13
Test statistic[c]		4.534		3.788		5.881
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.1
Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.
Note: A subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.
a) CAS categorical responders were defined as subjects with a reduction to a CAS of 0 or 1 as a categorical response variable at Week 24.
b) For the analyses of the individual trials, the stratified difference is a weighted average of the difference within each stratum. Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights. For the combined analysis, estimates from the 4 strata (TED01RV tobacco user, TED01RV tobacco non-user, OPTIC tobacco user, OPTIC tobacco non-user) were combined with CMH weights.
c) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.
d) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

Week 24 の CAS 奏効率について、投与群及び試験をモデル効果、喫煙状況をカテゴリー共変量としたロジスティック回帰分析を実施した（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.2）。ロジスティック回帰分析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。

CAS 奏効率を投与群別及び来院別に表 2.7.3-28 に示す。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての来院で CAS 奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（いずれの来院でも p<0.05）。併合解析で、テプロツムマブ併合群の CAS 奏効率は、Week 6 に 21.4%であり、Week 24 に 61.9%に増加した。CAS 奏効率の推移を併合投与群別に図 2.7.3-6 に示す。

表 2.7.3-28　二重遮蔽投与期間：来院別の CAS 奏効率（試験眼）
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Week 6						
Responder[a], n (%)	2 (4.4)	9 (20.9)	0	9 (22.0)	2 (2.3)	18 (21.4)
Non-responder, n (%)	43 (95.6)	34 (79.1)	42 (100)	32 (78.0)	85 (97.7)	66 (78.6)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		15.65 (6.92)		21.73 (6.45)		18.64 (4.75)
95% confidence interval		2.08, 29.22		9.08, 34.38		9.32, 27.95
Test statistic[c]		2.260		3.367		3.921
p-value[d]		0.024		<0.001		<0.001
Week 12						
Responder[a], n (%)	6 (13.3)	19 (44.2)	4 (9.5)	15 (36.6)	10 (11.5)	34 (40.5)
Non-responder, n (%)	39 (86.7)	24 (55.8)	38 (90.5)	26 (63.4)	77 (88.5)	50 (59.5)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		31.41 (9.17)		26.43 (8.73)		28.97 (6.34)
95% confidence interval		13.45, 49.38		9.32, 43.54		16.54, 41.39
Test statistic[c]		3.427		3.028		4.568
p-value[d]		<0.001		0.002		<0.001
Week 18						
Responder[a], n (%)	6 (13.3)	27 (62.8)	8 (19.0)	21 (51.2)	14 (16.1)	48 (57.1)
Non-responder, n (%)	39 (86.7)	16 (37.2)	34 (81.0)	20 (48.8)	73 (83.9)	36 (42.9)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		49.22 (9.09)		31.34 (9.63)		40.44 (6.69)
95% confidence interval		31.42, 67.03		12.46, 50.22		27.33, 53.55
Test statistic[c]		5.418		3.253		6.047
p-value[d]		<0.001		0.001		<0.001
Week 24						
Responder[a], n (%)	10 (22.2)	28 (65.1)	9 (21.4)	24 (58.5)	19 (21.8)	52 (61.9)
Non-responder, n (%)	35 (77.8)	15 (34.9)	33 (78.6)	17 (41.5)	68 (78.2)	32 (38.1)
Stratified difference (Tepro - Placebo)[b]						
Estimate (SE)		43.53 (9.60)		36.03 (9.51)		39.85 (6.78)
95% confidence interval		24.71, 62.35		17.39, 54.67		26.57, 53.13
Test statistic[c]		4.534		3.788		5.881
p-value[d]		<0.001		<0.001		<0.001

Source:　［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.3.1

Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

Note:　A subject missing the evaluation at that visit was considered a non-responder.

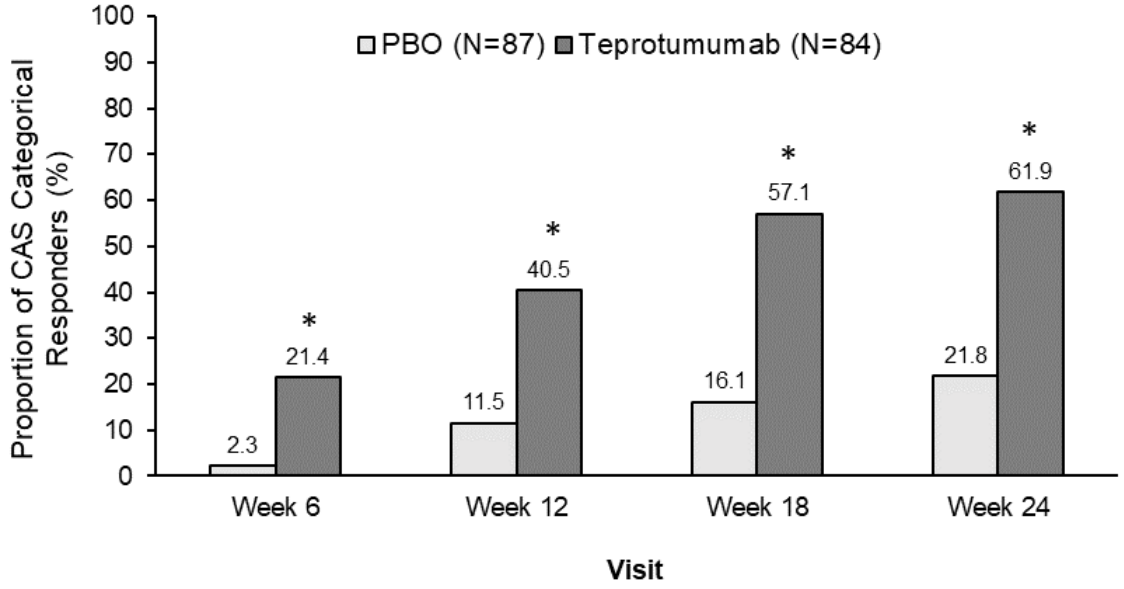
a) CAS categorical responders were defined as subjects with a reduction to a CAS of 0 or 1 as a categorical response variable at that visit.

b) For the analyses of the individual trials, the stratified difference is a weighted average of the difference within each stratum. Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights.　For the combined analysis, estimates from the 4 strata (TED01RV tobacco user, TED01RV tobacco non-user, OPTIC tobacco user, OPTIC tobacco non-user) were combined with CMH weights.

c) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.

d) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

図 2.7.3-6　二重遮蔽投与期間：CAS 奏効率の推移（試験眼）
（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.3.1
Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo.
* p<0.001 for teprotumumab vs. placebo.

各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの CAS 奏効率を投与群別及び来院別に［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.3.2 に示す。Week 24 の結果は、欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果（主要解析の結果）と同様であった。

僚眼の CAS 奏効率について、投与群別及び来院別に、各来院で欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果を［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.4.1 に、各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの解析結果を［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.4.2 に示す。僚眼の Week 24 の結果は、試験眼の結果と同様であった。

2.7.3.3.2.2.3　眼球突出のベースラインからの変化量

OPTIC-J 試験では、副次評価項目として Week 24 の眼球突出のベースラインからの平均変化量を評価した。TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析では、副次評価項目として Week 24 までの眼球突出のベースラインからの平均変化量を評価した。

2.7.3.3.2.2.3.1　OPTIC-J 試験

Week 24 の眼球突出のベースラインからの減少量（最小二乗平均値）は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった。ベースラインの眼球突出の平均値は、プラセボ群で 20.39 mm、テプロツムマブ群で 21.07 mm であった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment

Period Table 14.2.4.3）。Week 24 の眼球突出のベースラインからの変化量の最小二乗平均値［標準誤差（SE）］は、プラセボ群で−0.37（0.303）mm、テプロツムマブ群で−2.36（0.302）mm であり、群間差は−1.99（0.380）mm であった（p<0.0001、差の 95%CI：−2.75 mm, −1.22 mm、表 2.7.3-29）。

Week 24 までの眼球突出のベースラインからの変化量の結果は、Week 24 の結果と同様であった。

表 2.7.3-29 二重遮蔽投与期間：来院別の眼球突出のベースラインからの変化量（mm）（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

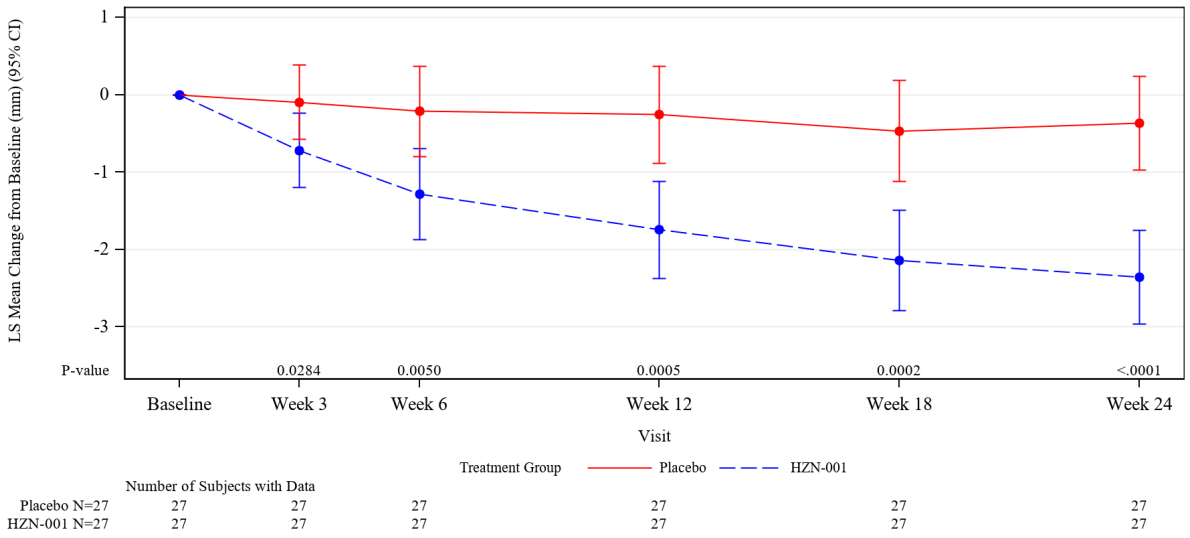
	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Overall Comparison		
LS Mean (SE)	-0.28 (0.281)	-1.65 (0.280)
LS Mean Difference (SE)		-1.37 (0.345)
95% CI for Difference		(-2.06, -0.68)
p-value		0.0002
Treatment Comparison (Teprotumumab vs Placebo) by Visit		
Week 3 (n)	27	27
LS Mean (SE)	-0.10 (0.240)	-0.72 (0.240)
LS Mean Difference (SE)		-0.62 (0.276)
95% CI for Difference		(-1.18, -0.07)
p-value		0.0284
Week 6 (n)	27	27
LS Mean (SE)	-0.22 (0.293)	-1.29 (0.292)
LS Mean Difference (SE)		-1.07 (0.364)
95% CI for Difference		(-1.80, -0.34)
p-value		0.0050
Week 12 (n)	27	27
LS Mean (SE)	-0.26 (0.314)	-1.74 (0.313)
LS Mean Difference (SE)		-1.49 (0.398)
95% CI for Difference		(-2.29, -0.69)
p-value		0.0005
Week 18 (n)	27	27
LS Mean (SE)	-0.47 (0.326)	-2.14 (0.325)
LS Mean Difference (SE)		-1.67 (0.417)
95% CI for Difference		(-2.51, -0.84)
p-value		0.0002
Week 24 (n)	27	27
LS Mean (SE)	-0.37 (0.303)	-2.36 (0.302)
LS Mean Difference (SE)		-1.99 (0.380)
95% CI for Difference		(-2.75, -1.22)
p-value		<0.0001

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.4.1
Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.
Note: Baseline is the last observation before the first dose of trial drug.
Note: The LS means, SE, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline value as the dependent variable and the following covariates: baseline value, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline value interactions. A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

全ての来院で眼球突出のベースラインからの減少量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（いずれの来院でも p<0.05）。テプロツムマブ群の眼球突出のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は Week 3 に−0.72 mm、Week 24 に−2.36 mm であり、眼球突出に経時的な減少がみられた（表 2.7.3-29）。

眼球突出のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-7 に示す。

図 2.7.3-7　二重遮蔽投与期間：眼球突出のベースラインからの変化量の推移（mm）（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.4.1
Abbreviations:　CI = confidence interval; HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures.
Note:　Baseline is the last observation before the first dose of trial drug.
Note:　The LS means, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline value as the dependent variable and the following covariates:　baseline value, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline value interactions.　A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

僚眼の眼球突出のベースラインからの変化量を反復測定混合モデルを用いて解析した結果は、試験眼の結果と概ね同様であった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.4.2）。

2.7.3.3.2.2.3.2 TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 までの眼球突出のベースラインからの減少量（最小二乗平均値）は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（p<0.001、表 2.7.3-30）。

併合解析では、ベースラインの眼球突出の平均値は、プラセボ併合群で 23.15 mm、テプロツムマブ併合群で 23.02 mm であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.8.3）。Week 24 までの眼球突出のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ併合群で−0.31（0.132）mm、テプロツムマブ併合群で−2.63（0.137）mm であり、群間差は−2.32（0.178）mm であった（p<0.001、差の 95%CI：−2.67 mm, −1.97 mm）。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析で、Week 24 の眼球突出のベースラインからの変化量の結果は、Week 24 までの結果と同様であった（表 2.7.3-31）。

表 2.7.3-30 二重遮蔽投与期間：Week 24 までの眼球突出のベースラインからの変化量（mm）（試験眼）（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Overall Comparison[a]						
LS mean (SE)	-0.15 (0.185)	-2.45 (0.198)	-0.54 (0.192)	-2.82 (0.191)	-0.31 (0.132)	-2.63 (0.137)
Difference (SE)[b]		-2.30 (0.263)		-2.28 (0.244)		-2.32 (0.178)
95% CI for difference		-2.83, -1.78		-2.77, -1.80		-2.67, -1.97
p-value		<0.001		<0.001		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.8.1

Abbreviations: CI = confidence interval; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

a) For the analyses of the individual trials, results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: baseline score, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction. For the combined analysis, an additional term for trial was included. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

b) Difference in LS mean (teprotumumab - placebo).

眼球突出のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE)］を投与群別及び来院別に表 2.7.3-31 に示す。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての来院で眼球突出のベースラインからの減少量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（いずれの来院でも p<0.001）。併合解析で、テプロツムマブ併合群の眼球突出のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は Week 6 に−1.88 mm、Week 24 に−3.14 mm であり、眼球突出に経時的な減少がみられた。

表 2.7.3-31 二重遮蔽投与期間：来院別の眼球突出のベースラインからの変化量（mm）（試験眼）（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
By Visit Comparison[a]						
Week 6 (n)	43	42	42	41	85	83
LS mean (SE)	-0.05 (0.210)	-1.78 (0.223)	-0.38 (0.190)	-2.00 (0.188)	-0.19 (0.140)	-1.88 (0.145)
Difference (SE)[b]		-1.73 (0.299)		-1.61 (0.240)		-1.69 (0.190)
95% CI for difference		-2.33, -1.14		-2.09, -1.13		-2.06, -1.31
p-value		<0.001		<0.001		<0.001
Week 12 (n)	42	40	41	39	83	79
LS mean (SE)	-0.12 (0.211)	-2.10 (0.224)	-0.64 (0.222)	-2.70 (0.222)	-0.34 (0.152)	-2.40 (0.158)
Difference (SE)[b]		-1.98 (0.301)		-2.06 (0.291)		-2.06 (0.209)
95% CI for difference		-2.58, -1.39		-2.63, -1.48		-2.47, -1.64
p-value		<0.001		<0.001		<0.001
Week 18 (n)	41	39	40	39	81	78
LS mean (SE)	-0.13 (0.208)	-2.97 (0.220)	-0.59 (0.221)	-3.26 (0.221)	-0.32 (0.151)	-3.10 (0.156)
Difference (SE)[b]		-2.84 (0.296)		-2.67 (0.288)		-2.78 (0.206)
95% CI for difference		-3.42, -2.25		-3.24, -2.09		-3.19, -2.37
p-value		<0.001		<0.001		<0.001
Week 24 (n)	40	39	40	40	80	79
LS mean (SE)	-0.29 (0.252)	-2.95 (0.263)	-0.53 (0.235)	-3.32 (0.233)	-0.37 (0.170)	-3.14 (0.174)
Difference (SE)[b]		-2.66 (0.359)		-2.79 (0.309)		-2.77 (0.234)
95% CI for difference		-3.37, -1.95		-3.40, -2.17		-3.23, -2.31
p-value		<0.001		<0.001		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.8.1

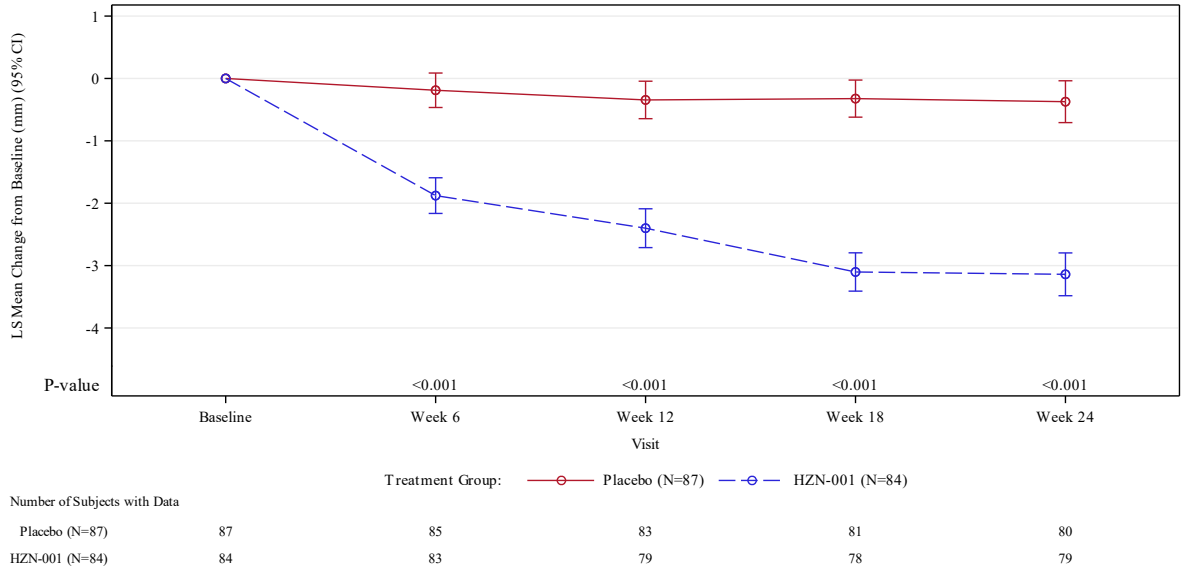
Abbreviations: CI = confidence interval; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

a) For the analyses of the individual trials, results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: baseline score, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction. For the combined analysis, an additional term for trial was included. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

b) Difference in LS mean (teprotumumab - placebo).

併合解析の眼球突出のベースラインからの変化量の推移を併合投与群別に図 2.7.3-8 に示す。

図 2.7.3-8　二重遮蔽投与期間：眼球突出のベースラインからの変化量の推移（mm）（試験眼）（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.3.1］ISE Figure 1.5
Abbreviations:　CI = confidence interval; HZN-001 = teprotumumab; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures.
Note:　The least squares mean change from baseline and 95% confidence intervals are displayed by treatment group and visit.　Change from baseline in proptosis as a continuous variable is based on MMRM model with an unstructured covariance matrix including the following terms: baseline score, tobacco use status (non-user vs. user), treatment group, study, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-baseline interaction.　A change from baseline value of 0 is imputed at the first post-baseline visit for any subjects without post-baseline values.

僚眼の眼球突出のベースラインからの変化量を反復測定混合モデルを用いて解析した結果は、試験眼の結果と概ね同様であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.8.2）。

2.7.3.3.2.2.4 複視奏効率

OPTIC-J 試験では、副次評価項目として両眼複視奏効率及び両眼複視完全奏効率を評価した。TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析では、副次評価項目として複視奏効率を評価した。

2.7.3.3.2.2.4.1 OPTIC-J 試験

2.7.3.3.2.2.4.1.1 両眼複視奏効率

Week 24 の両眼複視奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高く、プラセボ群で 45.0%、テプロツムマブ群で 63.6%であり、層別して算出した群間差は 16.82%であった（p=0.2430、95%CI：−11.4%, 45.1%、表 2.7.3-32）。

表 2.7.3-32 二重遮蔽投与期間：Week 24 の両眼複視奏効率（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=20)	Teprotumumab (N=22)
Responder[a], n (%)	9 (45.0)	14 (63.6)
Non-responder, n (%)	11 (55.0)	8 (36.4)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		16.82 (14.407)
95% CI		(-11.4, 45.1)
p-value		0.2430

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.5.1
Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
a) The binocular diplopia responder is defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 who have a reduction of >=1 grade at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a “Non-Responder”.
b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

両眼複視奏効率を投与群別及び来院別に表 2.7.3-33 に示す。

全ての来院で両眼複視奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった。テプロツムマブ群の両眼複視奏効率は、Week 3 に 22.7%であり、Week 24 に 63.6%に増加した。両眼複視奏効率の推移を図 2.7.3-9 に示す。

表 2.7.3-33 二重遮蔽投与期間：来院別の両眼複視奏効率
（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=20)	Teprotumumab (N=22)
Week 3		
Responder[a], n (%)	2 (10.0)	5 (22.7)
Non-responder, n (%)	18 (90.0)	17 (77.3)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		11.80 (11.067)
95% CI		(-9.9, 33.5)
p-value		0.2863
Week 6		
Responder[a], n (%)	7 (35.0)	9 (40.9)
Non-responder, n (%)	13 (65.0)	13 (59.1)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		5.02 (14.816)
95% CI		(-24.0, 34.1)
p-value		0.7347
Week 12		
Responder[a], n (%)	7 (35.0)	12 (54.5)
Non-responder, n (%)	13 (65.0)	10 (45.5)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		17.34 (13.926)
95% CI		(-10.0, 44.6)
p-value		0.2131
Week 18		
Responder[a], n (%)	9 (45.0)	14 (63.6)
Non-responder, n (%)	11 (55.0)	8 (36.4)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		16.82 (14.407)
95% CI		(-11.4, 45.1)
p-value		0.2430
Week 24		
Responder[a], n (%)	9 (45.0)	14 (63.6)
Non-responder, n (%)	11 (55.0)	8 (36.4)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		16.82 (14.407)
95% CI		(-11.4, 45.1)
p-value		0.2430

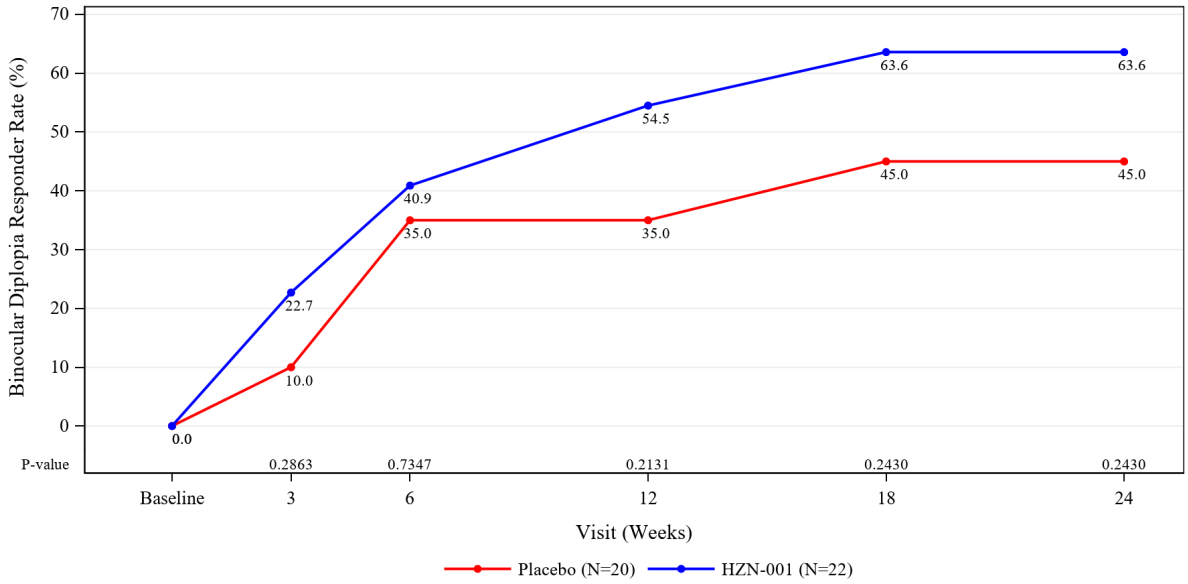
Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.5.2

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

a) The binocular diplopia responder is defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 who have a reduction of >=1 grade at the specified visit. A subject who is missing the evaluation at a certain visit is considered a “Non-Responder” for that visit.

b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

図 2.7.3-9　二重遮蔽投与期間：両眼複視奏効率の推移
（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.5.1
Abbreviations:　HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat.
Note:　Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
Note:　The binocular diplopia responder rate is defined as the percentage of patients with Baseline binocular diplopia >0 who have a reduction of >=1 grade at the specified visit.　A subject with a missing evaluation at the specified visit is considered a “Non-Responder”.
Note:　P-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの両眼複視奏効率を投与群別及び来院別に［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.5.3 に示す。評価対象となったベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった全ての被験者を含む、ITT 集団に含まれた全ての被験者が Week 24 のデータを有したため、Week 24 の結果は、欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果（主要解析の結果）と一致していた。

補助的解析として、全ての被験者（ベースラインに両眼複視を有していたか否かを問わない）を対象として、両眼複視のベースラインからの変化量を以下の 5 つのカテゴリーに分類して解析した。

- 著明に改善：ベースラインから 2 又は 3 グレード減少
- 改善：ベースラインから 1 グレード減少
- 変化なし：ベースラインから変化なし
- 悪化：ベースラインから 1 グレード増加
- 著明に悪化：ベースラインから 2 又は 3 グレード増加

Week 24 に著明に改善又は改善した被験者の割合は、プラセボ群で 33.3%、テプロツムマブ群で 51.9%であった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.5.5.1）。悪

化した被験者の割合は、プラセボ群で 7.4%、テプロツムマブ群で 0%であった。プラセボ群に対するテプロツムマブ群の両眼複視奏効率の共通オッズ比は 3 であった（p=0.0457）。

2.7.3.3.2.2.4.1.2　両眼複視完全奏効率

Week 24 の両眼複視完全奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高く、プラセボ群で 20.0%、テプロツムマブ群で 50.0%であり、層別して算出した群間差は 29.09%であった（p=0.0430、95%CI：0.9%, 57.3%、表 2.7.3-34）。

表 2.7.3-34　二重遮蔽投与期間：Week 24 の両眼複視完全奏効率（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=20)	Teprotumumab (N=22)
Responder[a], n (%)	4 (20.0)	11 (50.0)
Non-responder, n (%)	16 (80.0)	11 (50.0)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		29.09 (14.374)
95% CI		(0.9, 57.3)
p-value		0.0430

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.6.1
Abbreviations:　CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
a) The complete binocular diplopia responder is defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 and a score of 0 at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a “Non-Responder”.
b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

両眼複視完全奏効率を投与群別及び来院別に表 2.7.3-35 に示す。

全ての来院で両眼複視完全奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった。テプロツムマブ群の両眼複視完全奏効率は、Week 3 に 9.1%であり、Week 24 に 50.0%に増加した。両眼複視完全奏効率の推移を図 2.7.3-10 に示す。

表 2.7.3-35 二重遮蔽投与期間：来院別の両眼複視完全奏効率（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=20)	Teprotumumab (N=22)
Week 3		
Responder[a], n (%)	1 (5.0)	2 (9.1)
Non-responder, n (%)	19 (95.0)	20 (90.9)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		3.57 (7.776)
95% CI		(-11.7, 18.8)
p-value		0.6460
Week 6		
Responder[a], n (%)	2 (10.0)	5 (22.7)
Non-responder, n (%)	18 (90.0)	17 (77.3)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		11.80 (11.301)
95% CI		(-10.3, 34.0)
p-value		0.2964
Week 12		
Responder[a], n (%)	2 (10.0)	9 (40.9)
Non-responder, n (%)	18 (90.0)	13 (59.1)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		29.61 (12.739)
95% CI		(4.6, 54.6)
p-value		0.0201
Week 18		
Responder[a], n (%)	2 (10.0)	10 (45.5)
Non-responder, n (%)	18 (90.0)	12 (54.5)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		34.27 (12.856)
95% CI		(9.1, 59.5)
p-value		0.0077
Week 24		
Responder[a], n (%)	4 (20.0)	11 (50.0)
Non-responder, n (%)	16 (80.0)	11 (50.0)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		29.09 (14.374)
95% CI		(0.9, 57.3)
p-value		0.0430

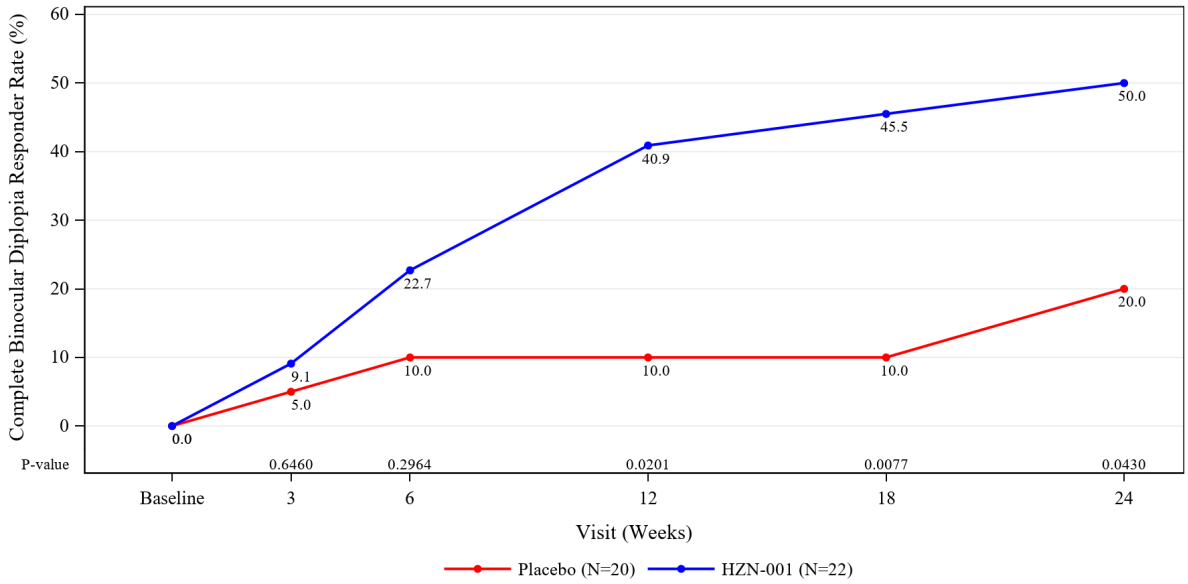
Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.6.2

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

a) The complete binocular diplopia responder is defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 and a score of 0 at the specified visit. A subject who is missing the evaluation at a certain visit is considered a “Non-Responder” for that visit.

b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

図 2.7.3-10　二重遮蔽投与期間：両眼複視完全奏効率の推移
（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.6.1
Abbreviations:　HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat.
Note:　Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
Note:　The complete binocular diplopia responder rate is defined as the percentage of subjects with Baseline binocular diplopia >0 and a score of 0 at the specified visit.　A subject with a missing evaluation at the specified visit is considered a “Non-Responder”.
Note:　P-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの両眼複視完全奏効率を投与群別及び来院別に［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.6.3 に示す。評価対象となったベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった全ての被験者を含む、ITT 集団に含まれた全ての被験者が Week 24 のデータを有したため、Week 24 の結果は、欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果（主要解析の結果）と一致していた。

2.7.3.3.2.2.4.2 TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

2.7.3.3.2.2.4.2.1 複視奏効率

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 の複視奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（p≤0.001、表 2.7.3-36）。

併合解析では、複視奏効率はプラセボ併合群で 30.5%、テプロツムマブ併合群で 69.7%であり、層別して算出した群間差は 39.41%であった（p<0.001、95%CI：23.38%, 55.44%）。

表 2.7.3-36 二重遮蔽投与期間：Week 24 の複視奏効率（試験眼）
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Subjects with BL diplopia[a]	n=31	n=38	n=28	n=28	n=59	n=66
Responder[b], n (%)	10 (32.3)	27 (71.1)	8 (28.6)	19 (67.9)	18 (30.5)	46 (69.7)
Non-responder, n (%)	21 (67.7)	11 (28.9)	20 (71.4)	9 (32.1)	41 (69.5)	20 (30.3)
Stratified difference (Tepro – Placebo)[c]						
Estimate (SE)		39.51 (11.09)		39.29 (12.11)		39.41 (8.18)
95% confidence interval		17.78, 61.24		15.55, 63.02		23.38, 55.44
Test statistic[d]		3.564		3.244		4.819
p-value[e]		<0.001		0.001		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.1
Abbreviations: BL = Baseline; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.
Note: A subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.
a) The denominator for percentages is the number of subjects in the ITT population with diplopia at Baseline.
b) Diplopia responders were defined as subjects with Baseline diplopia grade >0 in the study eye who had a reduction of ≥1 grade with no corresponding deterioration (≥1 grade worsening) in the fellow eye at Week 24.
c) For the analyses of the individual trials, the stratified difference is a weighted average of the difference within each stratum. Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights. For the combined analysis, estimates from the 4 strata (TED01RV tobacco user, TED01RV tobacco non-user, HZNP-TEP-301 tobacco user, HZNP-TEP-301 tobacco non-user) were combined with CMH weights.
d) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.
e) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

Week 24 の複視奏効率について、投与群及び試験をモデル効果、喫煙状況をカテゴリー共変量としたロジスティック回帰分析を実施した（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.2）。ロジスティック回帰分析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。

複視奏効率を投与群別及び来院別に表 2.7.3-37 に示す。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての来院で複視奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（TED01RV 試験の Week 6 を除く全ての来院で p<0.05）。併合解析で、テプロツムマブ併合群の複視奏効率は、Week 6 に 47.0%であり、Week 24 に 69.7%に増加した。複視奏効率の推移を併合投与群別に図 2.7.3-11 及び［5.3.5.3.1］ISE Figure 1.6 に示す。

表 2.7.3-37 二重遮蔽投与期間：来院別の複視奏効率（試験眼）
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Subjects with BL diplopia[a]	n=31	n=38	n=28	n=28	n=59	n=66
Week 6						
Responder[b], n (%)	10 (32.3)	17 (44.7)	1 (3.6)	14 (50.0)	11 (18.6)	31 (47.0)
Non-responder, n (%)	21 (67.7)	21 (55.3)	27 (96.4)	14 (50.0)	48 (81.4)	35 (53.0)
Stratified difference (Tepro – Placebo)[c]						
Estimate (SE)		12.71 (11.65)		46.43 (10.08)		27.94 (8.11)
95% CI		-10.13, 35.55		26.67, 66.18		12.05, 43.84
Test statistic[d]		1.091		4.606		3.446
p-value[e]		0.275		<0.001		<0.001
Week 12						
Responder[b], n (%)	11 (35.5)	24 (63.2)	5 (17.9)	19 (67.9)	16 (27.1)	43 (65.2)
Non-responder, n (%)	20 (64.5)	14 (36.8)	23 (82.1)	9 (32.1)	43 (72.9)	23 (34.8)
Stratified difference (Tepro – Placebo)[c]						
Estimate (SE)		27.74 (11.74)		50.00 (11.14)		37.80 (8.29)
95% CI		4.72, 50.75		28.17, 71.83		21.55, 54.04
Test statistic[d]		2.362		4.489		4.559
p-value[e]		0.018		<0.001		<0.001
Week 18						
Responder[b], n (%)	11 (35.5)	23 (60.5)	6 (21.4)	19 (67.9)	17 (28.8)	42 (63.6)
Non-responder, n (%)	20 (64.5)	15 (39.5)	22 (78.6)	9 (32.1)	42 (71.2)	24 (36.4)
Stratified difference (Tepro – Placebo)[c]						
Estimate (SE)		25.23 (12.03)		46.43 (11.43)		34.81 (8.48)
95% CI		1.65, 48.82		24.03, 68.82		18.19, 51.43
Test statistic[d]		2.097		4.063		4.106
p-value[e]		0.036		<0.001		<0.001
Week 24						
Responder[b], n (%)	10 (32.3)	27 (71.1)	8 (28.6)	19 (67.9)	18 (30.5)	46 (69.7)
Non-responder, n (%)	21 (67.7)	11 (28.9)	20 (71.4)	9 (32.1)	41 (69.5)	20 (30.3)
Stratified difference (Tepro – Placebo)[c]						
Estimate (SE)		39.51 (11.09)		39.29 (12.11)		39.41 (8.18)
95% CI		17.78, 61.24		15.55, 63.02		23.38, 55.44
Test statistic[d]		3.564		3.244		4.819
p-value[e]		<0.001		0.001		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.3.1

Abbreviations: BL = Baseline; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

Note: A subject missing the evaluation at that visit was considered a non-responder.

a) The denominator for percentages is the number of subjects in the ITT population with diplopia at Baseline.

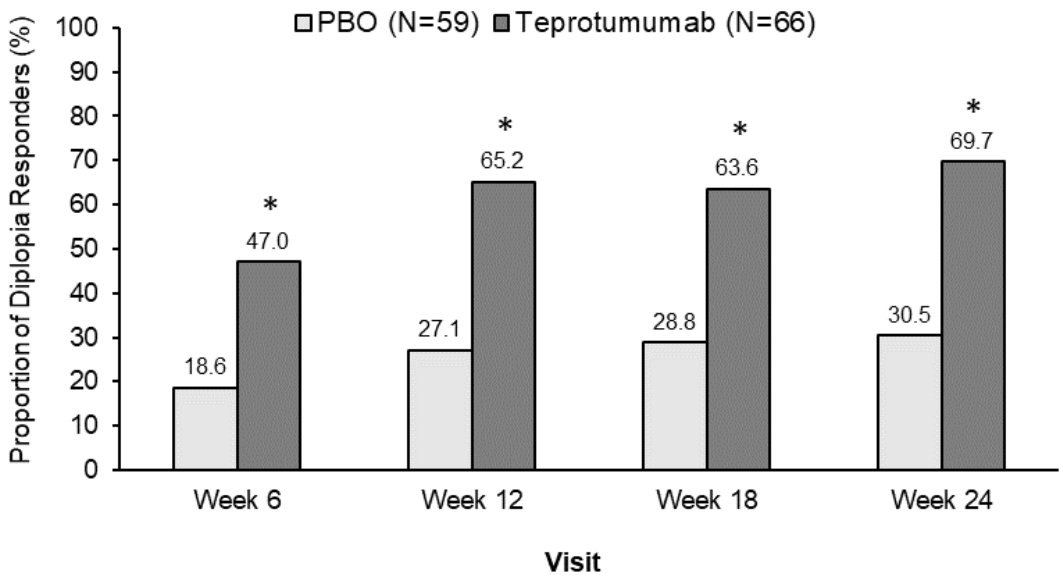
b) Diplopia responders were defined as subjects with Baseline diplopia grade >0 in the study eye who had a reduction of ≥1 grade with no corresponding deterioration [≥1 grade worsening] in the fellow eye at that visit.

c) For the analyses of the individual trials, the stratified difference is a weighted average of the difference within each stratum. Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights. For the combined analysis, estimates from the 4 strata (TED01RV tobacco user, TED01RV tobacco non-user, HZNP-TEP-301 tobacco user, HZNP-TEP-301 tobacco non-user) were combined with CMH weights.

d) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.

e) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

図 2.7.3-11　二重遮蔽投与期間：複視奏効率の推移（試験眼）
（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.3.1
Abbreviations:　ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo.
* p<0.001 for teprotumumab vs. placebo.

各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの複視奏効率を投与群別及び来院別に［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.3.2 に示す。Week 24 の結果は、欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果（主要解析の結果）と同様であった。

僚眼の複視奏効率について、投与群別及び来院別に、各来院で欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなしたときの解析結果を［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.4.1 に、各来院で評価結果が得られた被験者のみ（計画された全ての評価を完了したか否かを問わない）を対象としたときの解析結果を［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.4.2 に示す。僚眼の Week 24 の結果は、試験眼の結果と同様であった。

2.7.3.3.2.2.5　GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量

GO-QoL（総合スコア）は 0～100 のスケールに変換して示され、スコアが大きいほど QoL が良好であることを示す。総合スコア及び各サブスケールスコア（2.7.3.3.2.2.6）のいずれも 0～100 のスケールに線形変換して示される。文献によると、サブスケールスコアが 6 以上変化した場合に TED 患者の機能面に重要な変化があったとみなされる（Terwee et al., 2001）。

OPTIC-J 試験では、副次評価項目として Week 24 の GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの平均変化量を評価した。TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析では、副次評価項目として Week 24 までの GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの平均変化量を評価した。

2.7.3.3.2.2.5.1 OPTIC-J 試験

Week 24 の GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった。ベースラインの GO-QoL（総合スコア）の平均値は、プラセボ群で 74.9、テプロツムマブ群で 68.3 であった（[5.3.5.1.3] OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.7.3）。Week 24 の GO-QoL（総合スコア）の変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ群で 6.39（3.351）、テプロツムマブ群で 17.39（3.355）であり、群間差は 11.01（4.155）であった（p=0.0109、差の 95%CI：2.65, 19.36、表 2.7.3-38）。

Week 24 までの GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量の結果は、Week 24 の結果と同様であった。

表 2.7.3-38 二重遮蔽投与期間：来院別の GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Overall Comparison		
LS Mean (SE)	5.60 (2.851)	15.43 (2.855)
LS Mean Difference (SE)		9.83 (3.314)
95% CI for Difference		(3.17, 16.49)
p-value		0.0046
Treatment Comparison (Teprotumumab vs Placebo) by Visit		
Week 6 (n)	27	27
LS Mean (SE)	5.08 (2.995)	12.09 (2.999)
LS Mean Difference (SE)		7.00 (3.562)
95% CI for Difference		(-0.15, 14.16)
p-value		0.0549
Week 12 (n)	27	27
LS Mean (SE)	5.32 (2.841)	16.81 (2.845)
LS Mean Difference (SE)		11.48 (3.298)
95% CI for Difference		(4.86, 18.11)
p-value		0.0010
Week 24 (n)	27	27
LS Mean (SE)	6.39 (3.351)	17.39 (3.355)
LS Mean Difference (SE)		11.01 (4.155)
95% CI for Difference		(2.65, 19.36)
p-value		0.0109

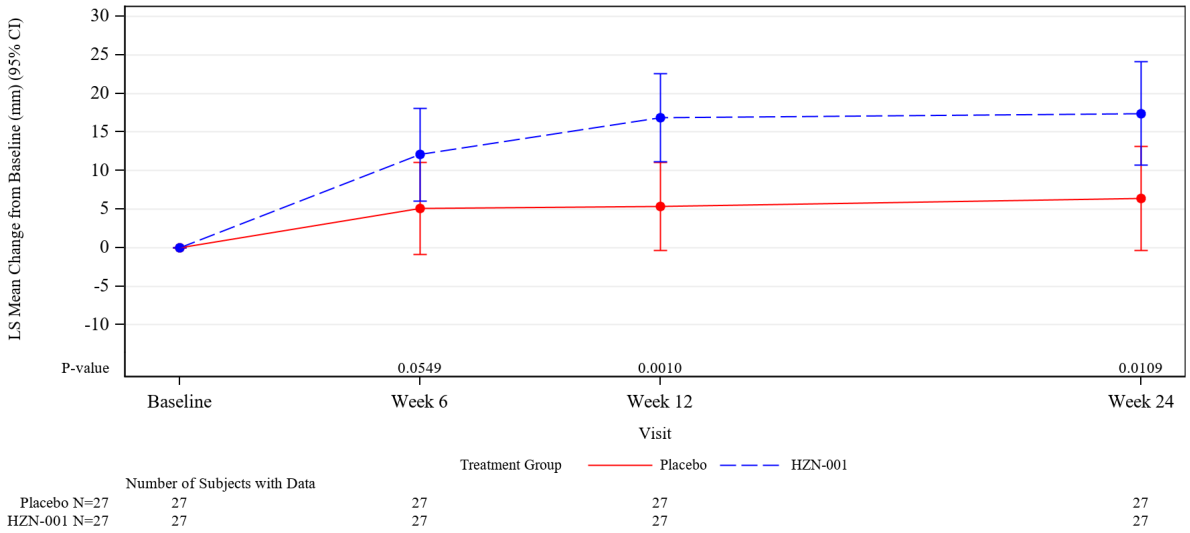
Source: [5.3.5.1.3] OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.7.1
Abbreviations: CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.
Note: Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
Note: The LS means, SE, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline scores as the dependent variable and the following covariates: baseline score, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline score interactions. A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

全ての来院で GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（Week 12 及び Week 24 で p<0.05）。テプロツムマ

ブ群の GO-QoL（総合スコア）の変化量（最小二乗平均値）は Week 6 に 12.09、Week 24 に 17.39 であり、GO-QoL（総合スコア）に経時的な増加がみられた（表 2.7.3-38）。

GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-12 に示す。

図 2.7.3-12　二重遮蔽投与期間：GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量の推移（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.7.1
Abbreviations:　CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures.
Note:　Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
Note:　The LS means, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline scores as the dependent variable and the following covariates:　baseline score, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline score interactions.　A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

2.7.3.3.2.2.5.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 までの GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（p<0.010、表 2.7.3-39）。

併合解析では、ベースラインの GO-QoL（総合スコア）の平均値は、プラセボ併合群で 60.14、テプロツムマブ併合群で 61.29 であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.2）。Week 24 までの GO-QoL（総合スコア）の変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ併合群で 5.92（1.539）、テプロツムマブ併合群で 15.55（1.593）であり、群間差は 9.62（2.077）であった（p<0.001、差の 95%CI：5.52, 13.73）。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析で、Week 24 の GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量の結果は、Week 24 までの結果と同様であった（表 2.7.3-40）。

表 2.7.3-39 二重遮蔽投与期間：Week 24 までの GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Overall Comparison[a]						
LS mean (SE)	6.48 (2.270)	16.83 (2.413)	4.43 (2.102)	13.79 (2.074)	5.92 (1.539)	15.55 (1.593)
Difference (SE)[b]		10.35 (3.213)		9.36 (2.651)		9.62 (2.077)
95% CI for difference		3.96, 16.74		4.08, 14.64		5.52, 13.73
p-value		0.002		<0.001		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.1

Abbreviations: CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

a) For the analyses of the individual trials, results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: baseline score, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction. For the combined analysis, an additional term for trial was included. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

b) Difference in LS mean (teprotumumab - placebo).

GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE)］を投与群別及び来院別に表 2.7.3-40 に示す。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての来院で GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（TED01RV 試験及び併合解析の全ての来院、並びに OPTIC 試験の Week 12 及び Week 24 で $p<0.05$)。併合解析で、テプロツムマブ併合群の GO-QoL（総合スコア）の変化量（最小二乗平均値）は Week 6 に 12.17、Week 24 に 19.01 であり、GO-QoL（総合スコア）に経時的な増加がみられた。

表 2.7.3-40 二重遮蔽投与期間：来院別の GO-QoL（総合スコア）の ベースラインからの変化量 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
By Visit Comparison[a]						
Week 6 (n)	43	43	41	39	84	82
LS mean (SE)	3.88 (2.456)	13.55 (2.578)	6.33 (2.107)	10.18 (2.093)	5.53 (1.630)	12.17 (1.686)
Difference (SE)[b]		9.67 (3.468)		3.85 (2.675)		6.64 (2.216)
95% CI for difference		2.78, 16.57		-1.48, 9.18		2.27, 11.02
p-value		0.007		0.154		0.003
Week 12 (n)	42	40	41	38	83	78
LS mean (SE)	5.84 (2.810)	16.52 (2.951)	5.16 (2.501)	13.91 (2.520)	5.95 (1.872)	15.46 (1.940)
Difference (SE)[b]		10.68 (3.991)		8.75 (3.299)		9.51 (2.582)
95% CI for difference		2.74, 18.62		2.19, 15.32		4.42, 14.61
p-value		0.009		0.010		<0.001
Week 24 (n)	40	39	38	40	78	79
LS mean (SE)	9.71 (3.050)	20.40 (3.176)	1.80 (2.695)	17.28 (2.636)	6.30 (2.028)	19.01 (2.058)
Difference (SE)[b]		10.69 (4.330)		15.48 (3.540)		12.71 (2.787)
95% CI for difference		2.07, 19.31		8.43, 22.53		7.21, 18.22
p-value		0.016		<0.001		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.1

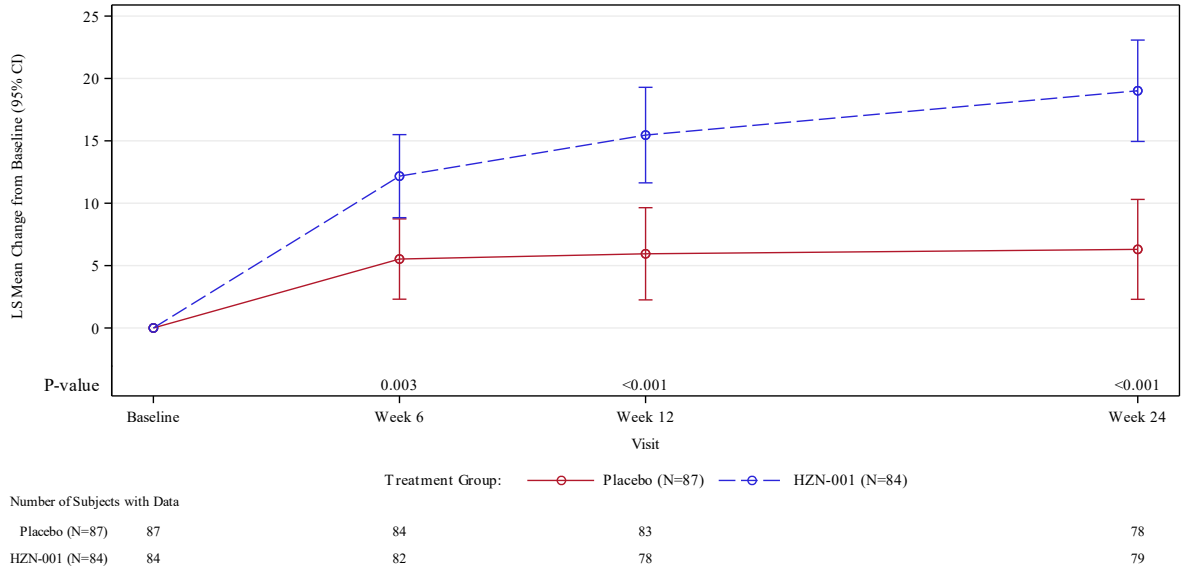
Abbreviations: CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

a) For the analyses of the individual trials, results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: baseline score, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction. For the combined analysis, an additional term for trial was included. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

b) Difference in LS mean (teprotumumab - placebo).

併合解析の GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量の推移を併合投与群別に図 2.7.3-13 に示す。

図 2.7.3-13　二重遮蔽投与期間：GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量の推移（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.3.1］ISE Figure 1.7
Abbreviations:　CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; HZN-001 = teprotumumab; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures.
Note:　The least squares mean change from baseline and 95% confidence intervals are displayed by treatment group and visit.　Change from baseline in GO-QoL overall transformed score is based on MMRM analysis with an unstructured covariance matrix including the following terms: baseline score, tobacco use status (non-user vs. user), treatment group, study, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-baseline interaction.　A change from baseline value of 0 is imputed at the first post-baseline visit for any subjects without post-baseline values.

2.7.3.3.2.2.6　GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量

OPTIC-J 試験では、副次評価項目として Week 24 の GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）のベースラインからの平均変化量を評価した。
TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析では、副次評価項目として Week 24 までの GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）のベースラインからの平均変化量を評価した。

2.7.3.3.2.2.6.1　OPTIC-J 試験

2.7.3.3.2.2.6.1.1　視機能に関するスコア

Week 24 の GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった。ベースラインの GO-QoL（視機能に関するスコア）の平均値は、プラセボ群で 80.1、テプロツムマブ群で 70.5 であった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.7.3）。Week 24 の GO-QoL（視機能に関するスコア）の変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ群で 4.39（3.968）、テプロツムマブ

群で 16.22（3.959）であり、群間差は 11.83（4.981）であった（p=0.0215、差の 95%CI：1.82, 21.83、表 2.7.3-41）。

Week 24 までの GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量の結果は、Week 24 の結果と同様であった。

表 2.7.3-41 二重遮蔽投与期間：来院別の GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

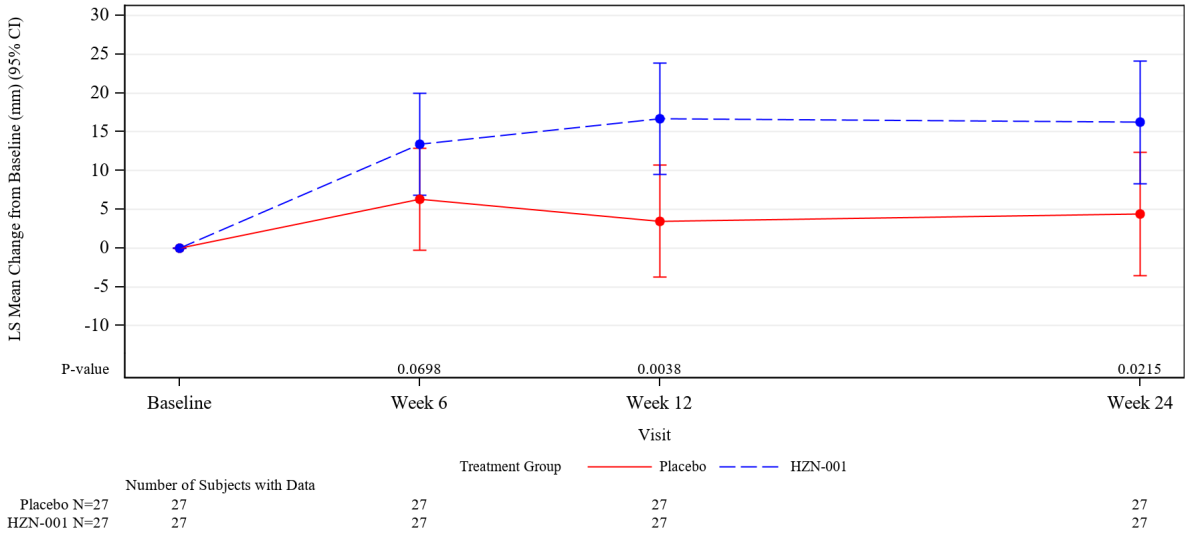
	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Overall Comparison		
LS Mean (SE)	4.72 (3.305)	15.44 (3.294)
LS Mean Difference (SE)		10.71 (3.870)
95% CI for Difference		(2.94, 18.48)
p-value		0.0079
Treatment Comparison (Teprotumumab vs Placebo) by Visit		
Week 6 (n)	27	27
LS Mean (SE)	6.33 (3.271)	13.39 (3.260)
LS Mean Difference (SE)		7.06 (3.811)
95% CI for Difference		(-0.59, 14.71)
p-value		0.0698
Week 12 (n)	27	27
LS Mean (SE)	3.46 (3.596)	16.70 (3.586)
LS Mean Difference (SE)		13.24 (4.367)
95% CI for Difference		(4.47, 22.02)
p-value		0.0038
Week 24 (n)	27	27
LS Mean (SE)	4.39 (3.968)	16.22 (3.959)
LS Mean Difference (SE)		11.83 (4.981)
95% CI for Difference		(1.82, 21.83)
p-value		0.0215

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.7.2
Abbreviations: CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.
Note: Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
Note: The LS means, SE, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline scores as the dependent variable and the following covariates: baseline score, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline score interactions. A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

全ての来院で GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（Week 12 及び Week 24 で p<0.05）。テプロツムマブ群の GO-QoL（視機能に関するスコア）の変化量（最小二乗平均値）は Week 6 に 13.39、Week 24 に 16.22 であり、GO-QoL（視機能に関するスコア）に経時的な増加がみられた（表 2.7.3-41）。

GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-14 に示す。

図 2.7.3-14　二重遮蔽投与期間：GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量の推移（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.7.3
Abbreviations:　CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures.
Note:　Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
Note:　The LS means, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline scores as the dependent variable and the following covariates:　baseline score, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline score interactions.　A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

2.7.3.3.2.2.6.1.2　社会心理面に関するスコア

Week 24 の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった。ベースラインの GO-QoL（社会心理面に関するスコア）の平均値は、プラセボ群で 69.9、テプロツムマブ群で 66.4 であった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.7.3）。Week 24 の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）の変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ群で 8.69（3.925）、テプロツムマブ群で 19.35（3.931）であり、群間差は 10.66（4.787）であった（p=0.0306、差の 95%CI：1.04, 20.28、表 2.7.3-42）。

Week 24 までの GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量の結果は、Week 24 の結果と同様であった。

表 2.7.3-42　二重遮蔽投与期間：来院別の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

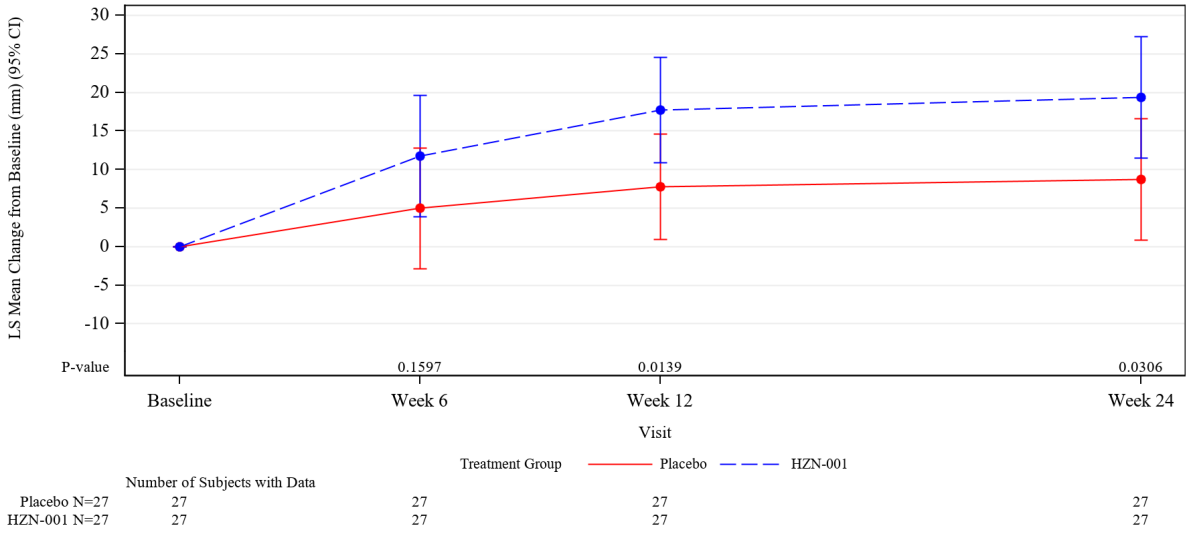
	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Overall Comparison		
LS Mean (SE)	7.14 (3.499)	16.27 (3.506)
LS Mean Difference (SE)		9.13 (4.070)
95% CI for Difference		(0.96, 17.31)
p-value		0.0293
Treatment Comparison (Teprotumumab vs Placebo) by Visit		
Week 6 (n)	27	27
LS Mean (SE)	4.95 (3.909)	11.75 (3.915)
LS Mean Difference (SE)		6.80 (4.760)
95% CI for Difference		(-2.77, 16.36)
p-value		0.1597
Week 12 (n)	27	27
LS Mean (SE)	7.78 (3.400)	17.72 (3.407)
LS Mean Difference (SE)		9.95 (3.899)
95% CI for Difference		(2.11, 17.78)
p-value		0.0139
Week 24 (n)	27	27
LS Mean (SE)	8.69 (3.925)	19.35 (3.931)
LS Mean Difference (SE)		10.66 (4.787)
95% CI for Difference		(1.04, 20.28)
p-value		0.0306

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.7.2
Abbreviations:　CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.
Note:　Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
Note:　The LS means, SE, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline scores as the dependent variable and the following covariates:　baseline score, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline score interactions.　A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

全ての来院で GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（Week 12 及び Week 24 で $p<0.05$）。テプロツムマブ群の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）の変化量（最小二乗平均値）は Week 6 に 11.75、Week 24 に 19.35 であり、GO-QoL（社会心理面に関するスコア）に経時的な増加がみられた（表 2.7.3-42）。

GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-15 に示す。

図 2.7.3-15　二重遮蔽投与期間：GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量の推移（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.7.2
Abbreviations:　CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures.
Note:　Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
Note:　The LS means, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline scores as the dependent variable and the following covariates:　baseline score, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline score interactions.　A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

2.7.3.3.2.2.6.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

2.7.3.3.2.2.6.2.1　視機能に関するスコア

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 までの GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（$p<0.05$、表 2.7.3-43）。

併合解析では、ベースラインの GO-QoL（視機能に関するスコア）の平均値は、プラセボ併合群で 64.84、テプロツムマブ併合群で 63.97 であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.4.2）。Week 24 までの GO-QoL（視機能に関するスコア）の変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ併合群で 6.10（1.992）、テプロツムマブ併合群で 16.81（2.075）であり、群間差は 10.70（2.684）であった（$p<0.001$、差の 95%CI：5.40, 16.00）。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析で、Week 24 の GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量の結果は、Week 24 までの結果と同様であった（表 2.7.3-44）。

表 2.7.3-43 二重遮蔽投与期間：Week 24 までの GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Overall Comparison[a]						
LS mean (SE)	7.05 (2.676)	20.61 (2.888)	4.21 (3.029)	12.39 (2.979)	6.10 (1.992)	16.81 (2.075)
Difference (SE)[b]		13.56 (3.824)		8.18 (3.811)		10.70 (2.684)
95% CI for difference		5.95, 21.17		0.59, 15.76		5.40, 16.00
p-value		<0.001		0.035		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.4.1

Abbreviations: CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

a) For the analyses of the individual trials, results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: baseline score, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction. For the combined analysis, an additional term for trial was included. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

b) Difference in LS mean (teprotumumab - placebo).

GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE)］を投与群別及び来院別に表 2.7.3-44 に示す。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての来院で GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（TED01RV 試験及び併合解析の全ての来院、並びに OPTIC 試験の Week 24 で $p \leq 0.010$）。併合解析で、テプロツムマブ併合群の GO-QoL（視機能に関するスコア）の変化量（最小二乗平均値）は Week 6 に 14.25、Week 24 に 19.68 であり、GO-QoL（視機能に関するスコア）に経時的な増加がみられた。

表 2.7.3-44 二重遮蔽投与期間：来院別の GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
By Visit Comparison[a]						
Week 6 (n)	43	43	41	39	84	82
LS mean (SE)	3.95 (3.202)	18.50 (3.371)	5.78 (2.901)	9.15 (2.856)	5.30 (2.170)	14.25 (2.252)
Difference (SE)[b]		14.54 (4.557)		3.36 (3.620)		8.95 (2.952)
95% CI for difference		5.48, 23.61		-3.85, 10.57		3.13, 14.78
p-value		0.002		0.356		0.003
Week 12 (n)	42	40	41	38	83	78
LS mean (SE)	7.20 (3.150)	19.66 (3.362)	3.98 (3.519)	12.61 (3.526)	6.06 (2.321)	16.49 (2.420)
Difference (SE)[b]		12.47 (4.512)		8.63 (4.609)		10.43 (3.188)
95% CI for difference		3.49, 21.44		-0.54, 17.81		4.13, 16.72
p-value		0.007		0.065		0.001
Week 24 (n)	40	39	38	40	78	79
LS mean (SE)	9.99 (3.570)	23.66 (3.751)	2.86 (3.632)	15.40 (3.550)	6.95 (2.504)	19.68 (2.557)
Difference (SE)[b]		13.67 (5.103)		12.54 (4.718)		12.73 (3.430)
95% CI for difference		3.51, 23.83		3.14, 21.94		5.96, 19.51
p-value		0.009		0.010		<0.001

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.4.1

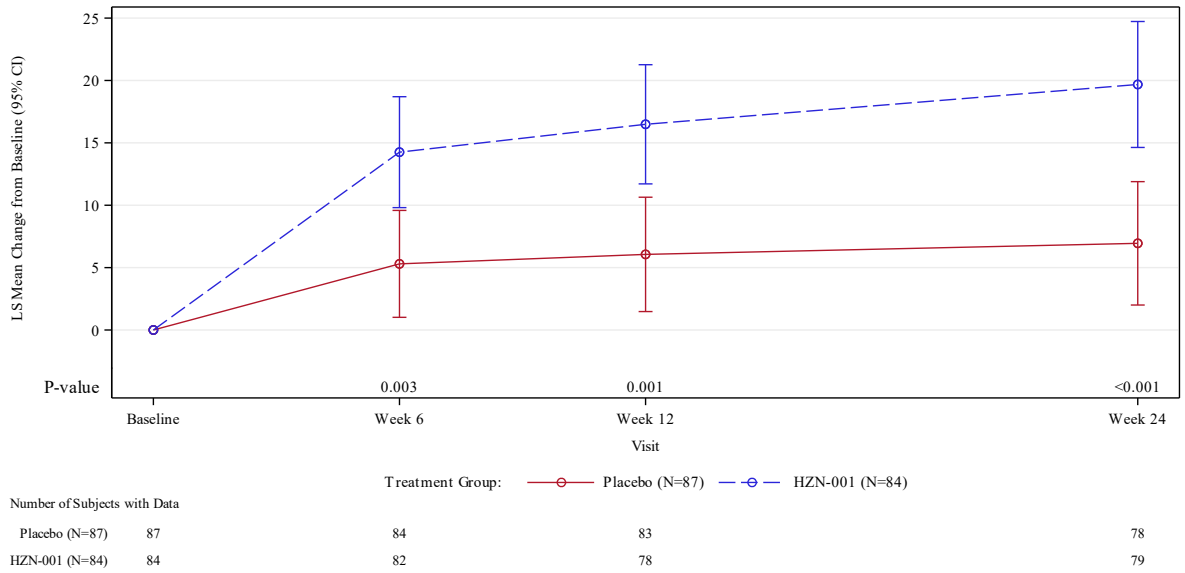
Abbreviations: CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

a) For the analyses of the individual trials, results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: baseline score, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction. For the combined analysis, an additional term for trial was included. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

b) Difference in LS mean (teprotumumab - placebo).

併合解析の GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量の推移を併合投与群別に図 2.7.3-16 に示す。

**図 2.7.3-16　二重遮蔽投与期間：GO-QoL（視機能に関するスコア）の
ベースラインからの変化量の推移
（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）**



Number of Subjects with Data				
Placebo (N=87)	87	84	83	78
HZN-001 (N=84)	84	82	78	79

Source:　［5.3.5.3.1］ISE Figure 1.8
Abbreviations:　CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; HZN-001 = teprotumumab; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures.
Note:　The least squares mean change from baseline and 95% confidence intervals are displayed by treatment group and visit.　Change from baseline in GO-QoL visual functioning transformed score is based on MMRM analysis with an unstructured covariance matrix including the following terms:　baseline score, tobacco use status (non-user vs. user), treatment group, study, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-baseline interaction.　A change from baseline value of 0 is imputed at the first post-baseline visit for any subjects without post-baseline values.

2.7.3.3.2.2.6.2.2　社会心理面に関するスコア

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 までの GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（OPTIC 試験で p=0.001、表 2.7.3-45）。

併合解析では、ベースラインの GO-QoL（社会心理面に関するスコア）の平均値は、プラセボ併合群で 55.50、テプロツムマブ併合群で 58.56 であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.4.2）。Week 24 までの GO-QoL（社会心理面に関するスコア）の変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ併合群で 5.78（1.799）、テプロツムマブ併合群で 13.51（1.863）であり、群間差は 7.73（2.446）であった（p=0.002、差の 95%CI：2.90, 12.56）。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析で、Week 24 の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量の結果は、Week 24 までの結果と同様であった（表 2.7.3-46）。

表 2.7.3-45 二重遮蔽投与期間：Week 24 までの GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Overall Comparison[a]						
LS mean (SE)	6.42 (2.694)	12.40 (2.843)	4.22 (2.414)	14.43 (2.396)	5.78 (1.799)	13.51 (1.863)
Difference (SE)[b]		5.97 (3.821)		10.21 (3.071)		7.73 (2.446)
95% CI for difference		-1.63, 13.57		4.10, 16.32		2.90, 12.56
p-value		0.122		0.001		0.002

Source: ［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.4.1

Abbreviations: CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

a) For the analyses of the individual trials, results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: baseline score, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction. For the combined analysis, an additional term for trial was included. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

b) Difference in LS mean (teprotumumab - placebo).

GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE)］を投与群別及び来院別に表 2.7.3-46 に示す。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての来院で GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（OPTIC 試験及び併合解析の Week 12 及び Week 24 で $p<0.05$）。併合解析で、テプロツムマブ併合群の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）の変化量（最小二乗平均値）は Week 6 に 9.35、Week 24 に 17.73 であり、GO-QoL（社会心理面に関するスコア）に経時的な増加がみられた。

表 2.7.3-46　二重遮蔽投与期間：来院別の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
By Visit Comparison[a]						
Week 6 (n)	43	43	41	39	84	82
LS mean (SE)	4.41 (2.742)	7.85 (2.874)	6.55 (2.393)	10.52 (2.389)	5.86 (1.809)	9.35 (1.876)
Difference (SE)[b]		3.44 (3.878)		3.96 (3.053)		3.49 (2.464)
95% CI for difference		-4.27, 11.15		-2.12, 10.04		-1.37, 8.36
p-value		0.378		0.198		0.158
Week 12 (n)	42	40	41	37	83	77
LS mean (SE)	4.99 (3.392)	12.97 (3.542)	5.73 (2.936)	13.92 (2.989)	5.85 (2.235)	13.45 (2.320)
Difference (SE)[b]		7.97 (4.832)		8.19 (3.923)		7.61 (3.105)
95% CI for difference		-1.64, 17.58		0.39, 16.00		1.48, 13.74
p-value		0.103		0.040		0.015
Week 24 (n)	40	39	38	40	78	79
LS mean (SE)	9.87 (3.439)	16.37 (3.571)	0.37 (3.229)	18.84 (3.166)	5.64 (2.368)	17.73 (2.403)
Difference (SE)[b]		6.50 (4.896)		18.47 (4.281)		12.08 (3.269)
95% CI for difference		-3.24, 16.25		9.95, 27.00		5.63, 18.54
p-value		0.188		<0.001		<0.001

Source:　［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.4.1

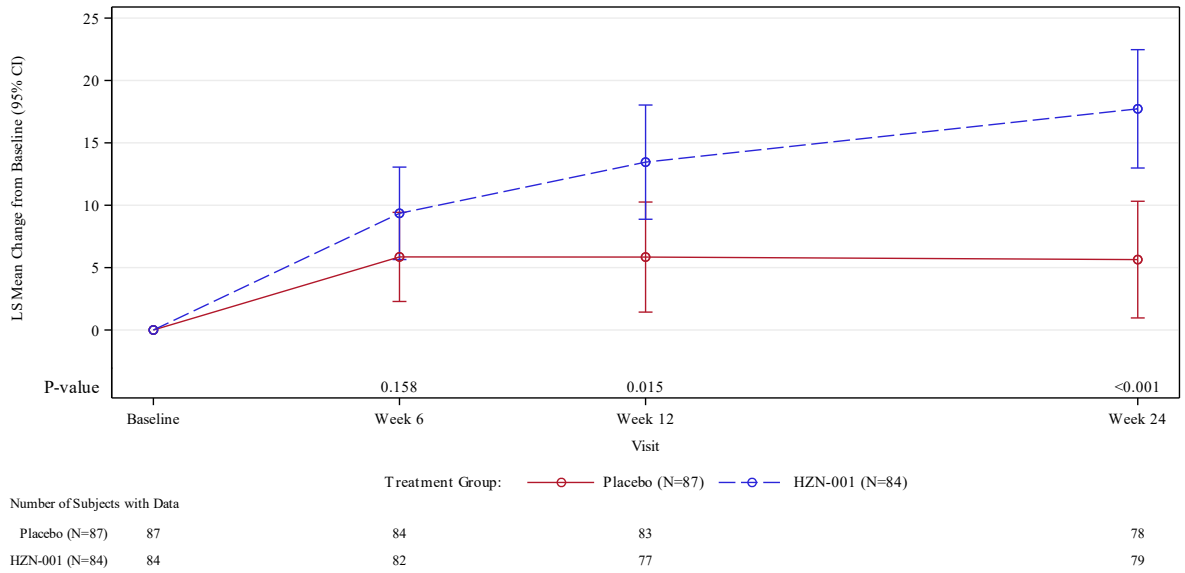
Abbreviations:　CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.

a) For the analyses of the individual trials, results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms:　baseline score, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction.　For the combined analysis, an additional term for trial was included.　A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

b) Difference in LS mean (teprotumumab - placebo).

併合解析の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量の推移を併合投与群別に図 2.7.3-17 に示す。

図 2.7.3-17　二重遮蔽投与期間：GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量の推移（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）



Number of Subjects with Data				
Placebo (N=87)	87	84	83	78
HZN-001 (N=84)	84	82	77	79

Source:　［5.3.5.3.1］ISE Figure 1.9
Abbreviations:　CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; HZN-001 = teprotumumab; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures.
Note:　The least squares mean change from baseline and 95% confidence intervals are displayed by treatment group and visit.　Change from baseline in GO-QoL appearance transformed score is based on MMRM analysis with an unstructured covariance matrix including the following terms:　baseline score, tobacco use status (non-user vs. user), treatment group, study, visit, visit-by-treatment interaction and visit- by-baseline interaction.　A change from baseline value of 0 is imputed at the first post-baseline visit for any subjects without post-baseline values.

2.7.3.3.2.3　探索的評価項目

2.7.3.3.2.3.1　Clinical Measures of Severity 奏効率

2.7.3.3.2.3.1.1　OPTIC-J 試験

Clinical Measures of Severity のうち眼球突出及び複視の項目は、それぞれ主要評価項目及び副次評価項目として解析した。Week 24 の眼球運動に関する項目の奏効率（少なくとも 1 つの視線方向でベースラインから 8 度以上の増加が認められた被験者の割合）は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高く、プラセボ群で 25.9%、テプロツムマブ群で 48.1%であった（p=0.0829、差の 95%CI：−2.9%, 47.3%）（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.8.1）。

2.7.3.3.2.3.1.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 の Clinical Measures of Severity 奏効率は、眼瞼腫脹、眼瞼発赤、結膜浮腫、涙丘又は結膜半月ひだの炎症の各項目でプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった［TED01RV 試験の涙丘又は結膜半月ひだの炎症（p=0.079）を除き、いず

れも p<0.05、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.11.1］。なお、Clinical Measures of Severity のうち眼球突出及び複視の項目は、それぞれ主要評価項目及び副次評価項目として解析した。

併合解析では、Week 24 の Clinical Measures of Severity 奏効率は、眼瞼腫脹、眼瞼発赤、結膜発赤、結膜浮腫、涙丘又は結膜半月ひだの炎症の各項目でプラセボ併合群と比べてテプロツムマブ併合群で高かった（p<0.05）。この結果は、テプロツムマブの抗炎症作用及び副次評価項目の CAS 奏効率の結果と一貫していた。瞼裂開大、眼球運動、角膜障害の各項目には群間差は認められなかった。

2.7.3.3.2.3.2 CAS のベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.3.2.1 OPTIC-J 試験

ベースラインの CAS の平均値は、プラセボ群で 4.0、テプロツムマブ群で 4.5 であった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.9.2）。Week 24 の CAS のベースラインからの減少量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった。この結果は CAS 奏効率の結果と一貫していた。Week 24 の CAS の変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ群で−1.71（0.344）、テプロツムマブ群で−2.98（0.340）であり、群間差は−1.28（0.420）であった（p=0.0037、差の 95%CI：−2.12, −0.43）（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.9.1）。

全ての来院で CAS のベースラインからの減少量（最小二乗平均値）は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（p<0.05）。テプロツムマブ群の CAS のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は Week 6 に−1.92、Week 24 に−2.98 であり、CAS に経時的な減少がみられた。

Week 24 までの CAS のベースラインからの変化量の結果は、Week 24 の結果と同様であった。

僚眼の結果は、試験眼の結果と同様であった。

2.7.3.3.2.3.2.2 TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 までの CAS のベースラインからの減少量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（p<0.001、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.12.1）。この結果は CAS 奏効率の結果と一貫していた。

併合解析では、ベースラインの CAS の平均値は、プラセボ併合群で 5.3、テプロツムマブ併合群で 5.1 であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.12.2）。Week 24 までの CAS の変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ併合群で−1.88（0.140）、テプロツムマブ併合群で−3.39（0.146）であり、群間差は−1.51（0.190）であった（p<0.001、差の 95%CI：−1.89, −1.14）（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.12.1）。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての来院で CAS のベースラインからの減少量（最小二乗平均値）は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（p≤0.001）。併合解析で、テプロツムマブ併合群の CAS のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は Week 6 に−2.44、Week 24 に−3.99 であり、CAS に経時的な減少がみられた。

僚眼の結果は、試験眼の結果と概ね同様であった（[5.3.5.3.1] ISE Table 1.12.1）。

2.7.3.3.2.3.3　奏効のレベル別の全般的奏効率

眼球突出及び CAS の減少に基づく全般的奏効状況をより詳細に検討するため、以下の 4 つに分類して Week 24 の全般的奏効率を解析した。

- ハイレスポンダー：ベースラインと比べて、試験眼で眼球突出が 3 mm 以上減少かつ CAS が 3 点以上減少し、さらに僚眼で眼球突出又は CAS の悪化（眼球突出の 2 mm 以上の増加又は CAS の 2 点以上の増加）が認められなかった被験者
- レスポンダー：ベースラインと比べて、試験眼で眼球突出が 2 mm 以上 3 mm 未満減少かつ CAS が 2 点以上 3 点未満減少し、さらに僚眼で悪化が認められなかった被験者
- ローレスポンダー：ベースラインと比べて、試験眼の眼球突出が 1 mm 以上 2 mm 未満減少かつ CAS が 1 点以上 2 点未満減少し、さらに僚眼で悪化が認められなかった被験者
- ノンレスポンダー：上記の分類に該当しなかった又は Week 24 の評価が実施されなかった被験者

2.7.3.3.2.3.3.1　OPTIC-J 試験

Week 24 の全般的奏効率をレベル別に以下に示す（[5.3.5.1.3] OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.10.1）。プラセボ群に対するテプロツムマブ群の共通オッズ比は 34.97（p<0.0001、95%CI：8.67, 141.03）であった。

- ハイレスポンダー：プラセボ群 1/27 例（3.7%）、テプロツムマブ群 10/27 例（37.0%）
- レスポンダー：プラセボ群 0 例、テプロツムマブ群 11/27 例（40.7%）
- ローレスポンダー：プラセボ群 6/27 例（22.2%）、テプロツムマブ群 3/27 例（11.1%）
- ノンレスポンダー：プラセボ群 20/27 例（74.1%）、テプロツムマブ群 3/27 例（11.1%）

2.7.3.3.2.3.3.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

併合解析で、Week 24 にプラセボ併合群では過半数（64.4%）がノンレスポンダーであり、テプロツムマブ併合群では過半数（51.2%）がハイレスポンダーであった。プラセボ併合群に対するテプロツムマブ併合群の共通オッズ比は 19.40（p<0.001）であった。僚眼では、プラセボ併合群のノンレスポンダーの割合は 78.2%、テプロツムマブ併合群のハイレスポンダーの割合は 29.8%であった（[5.3.5.3.1] ISE Table 1.13）。

2.7.3.3.2.3.4　Clinical Measures of Severity（眼球運動に関する項目）のベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.3.4.1　OPTIC-J 試験

Clinical Measures of Severity（眼球運動に関する項目）のベースラインの平均値はテプロツムマブ群とプラセボ群で同程度であった（[5.3.5.1.3] OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.11.2）。Week 24 の各運動のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きく、内転運動ではプラセボ群で 2.30 度、テプロツムマブ群で 4.43 度（p=0.0766）、外転運動ではプラセボ群で 0.63 度、テプロツムマブ群で 4.87 度

（p=0.0229）、上転運動ではプラセボ群で 1.29 度、テプロツムマブ群で 7.95 度（p=0.0006）、下転運動ではプラセボ群で 1.56 度、テプロツムマブ群で 2.96 度（p=0.0470）増加した（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.11.1）。

Week 24 までの Clinical Measures of Severity（眼球運動に関する項目）のベースラインからの変化量の結果は、Week 24 の結果と同様であった。

僚眼の結果は、試験眼の結果と同様であった。

2.7.3.3.2.3.4.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、Week 24 までの内転、外転、及び上転運動のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.11.3）。併合解析で、Week 24 までの下転運動のベースラインからの増加量（最小二乗平均値）は、プラセボ併合群と比べてテプロツムマブ併合群で小さかった。

僚眼の結果は、試験眼の結果と概ね同様であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.11.3）。

2.7.3.3.2.3.5　眼球突出のベースラインからの変化率

2.7.3.3.2.3.5.1　OPTIC-J 試験

OPTIC-J 試験では、眼球突出のベースラインからの変化率を評価しなかった。

2.7.3.3.2.3.5.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、Week 24 までの眼球突出のベースラインからの減少率（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（p<0.001、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.14.1）。この結果は眼球突出のベースラインからの変化量の結果と一貫していた。

併合解析では、ベースラインの眼球突出の平均値は、プラセボ併合群で 23.15 mm、テプロツムマブ併合群で 23.02 mm であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.14.3）。Week 24 までの眼球突出の変化率の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ併合群で−1.20（0.562）%、テプロツムマブ併合群で−11.38（0.583）%、であり、群間差は−10.18（0.760）%であった（p<0.001、差の 95%CI：−11.68%, −8.68%）（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.14.1）。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析ともに、全ての来院で眼球突出のベースラインからの減少率（最小二乗平均値）はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（p<0.001）。併合解析で、テプロツムマブ併合群の眼球突出のベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は Week 6 に−8.11%、Week 24 に−13.65%であり、眼球突出に経時的な減少がみられた。

僚眼の結果は、試験眼の結果と概ね同様であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.14.2）。